

[首页](#)[新闻动态](#)[研究所介绍](#)[科学研究](#)[研究生教育](#)[招聘信息](#)[联系我们](#)当前位置: [首页](#) / [新闻动态](#) / [科研进展](#) / 正文

新闻动态

科研进展

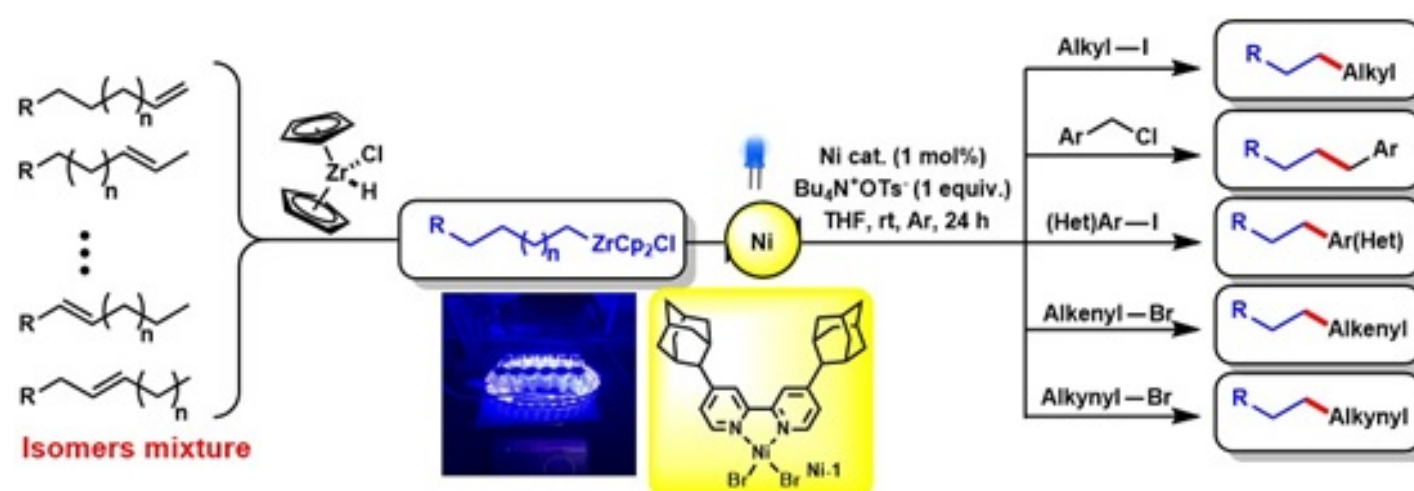
搜索

[所内动态](#)[科研进展](#)[科普专栏](#)

## 齐湘兵实验室发现新型碳碳交叉偶联反应

发布时间: 2020/01/08

2020年1月6日,北京生命科学研究/清华大学生物医学交叉研究院齐湘兵课题组在Cell press旗下化学旗舰期刊《Chem》杂志在线发表了题为“Visible-light-induced Nickel-catalyzed Cross-coupling with Alkylzirconocenes from Unactivated Alkenes”的研究论文。作者首次发现了简单可见光促进的并且是单一镍催化的烷基锆交叉偶联方法,广谱地实现了所有碳碳成键类型包括C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>), C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>)和C(sp<sup>3</sup>)-C(sp)的成功构建,是烷基锆试剂在交叉偶联反应领域的首次突破性应用。



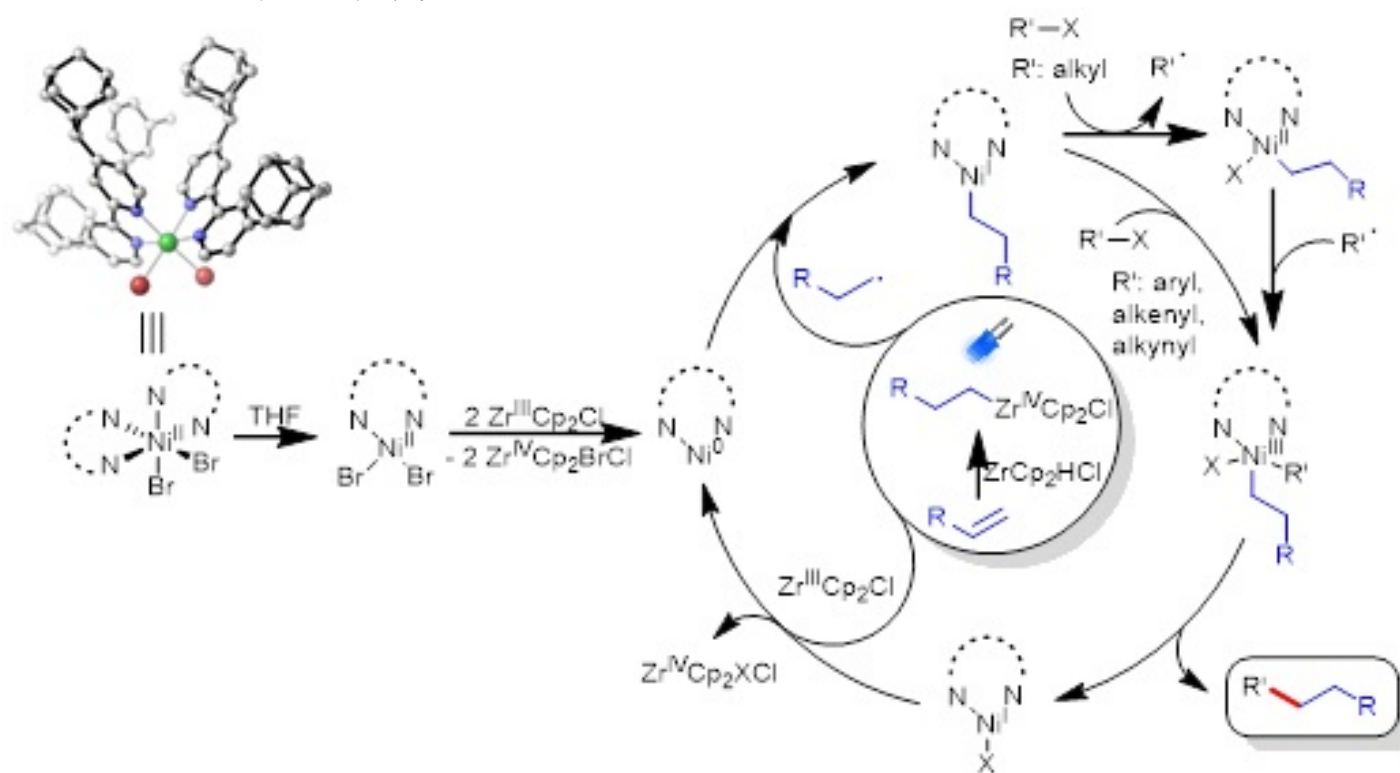
- First alkylzirconocenes in light-induced coupling
- Single Ni-catalyzed light-induced cross-coupling
- Abundant unactivated alkene feedstock
- Mild conditions & broad substrate scope
- New ligand development
- General C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) cross-coupling
- Highly efficient up to 94% yield
- Chain walking & cross-coupling strategy
- Regioconvergent events
- Flow chemistry

过渡金属催化的交叉偶联反应是现代有机合成领域构建碳碳键的最有效的方法之一,广泛应用于药物化学,材料科学,化工原料以及生物科学等领域。基于sp<sup>3</sup>碳中心的交叉偶联反应是合成复杂三维非平面分子结构的重要手段,也是构建复杂天然产物和药物分子的核心策略之一。2010年诺贝尔化学奖颁给了Richard F. Heck、Ei-ichi Negishi和Akira Suzuki三位有机合成化学家,以表彰他们在钯催化的交叉偶联反应方面的贡献。有机化学教科书上关于有机金属试剂参与的交叉偶联反应或者基于有机金属试剂的偶联人名反应都或多或少存在缺陷,譬如Negishi反应(基于有机锌试剂,难以合成和操作繁琐)、Kumada反应(基于有机镁试剂,非常活泼官能团耐受低,适用范围窄)、Stille反应(基于有机锡试剂,难以合成并且毒性大)、Hiyama反应(基于有机硅试剂,合成繁琐,适用范围小)、Suzuki反应(基于有机硼试剂,合成繁琐并且不能够远程迁移)等等。相比较而言,有机锆试剂特别是烷基锆试剂制备方便,可以由简单丰富的烯烃与稳定易得的Schwartz试剂(氢氯二茂锆)氢锆化反应而得,官能团耐受性良好,并且具有沿烷基碳链进行“链行走”远程迁移的特性。这种简便特异的烷基锆试剂被发现和合成表征半个多世纪以来,由于受到烷基锆本身的亲核特性与过渡金属转金属化效率限制在交叉偶联反应中的应用一直没有被突破。

齐湘兵实验室基于大量的尝试与探索,首次发现了烷基锆试剂的光活性,发展了简单可见光促进的烷基锆偶联方法,并且开发了新颖的含金刚烷取代吡啶配体的二价镍催化剂,晶体结构显示合成的新催化剂在固相是一种反常规的二聚体结构存在形式。在预制备镍催化剂和相转移试剂的促进作用下,一系列各种类型的一级、二级、三级烷基卤化物,芳基或杂环芳基碘化物,烯基溴化物,炔基溴化物等都可以在温和的室温光照条件下实现与烷基锆试剂的偶联反应,构建一系列形式多样的碳碳键。反应具有广泛的底物普适性以及良好的官能团耐受性,并且可以运用到复杂天然产物的后期修饰过程中。结合氢锆化反应的“链行走”远程迁移特点,可以实现内烯烃底物的远程端位惰性sp<sup>3</sup>碳氢键

的偶联反应，成功完成了烯烃异构体混合物的收敛型偶联反应。运用烯烃复分解-氢钨化-链行走-交叉偶联串联策略，可以实现复杂烯烃混合物的快速高效官能团化过程，并且可以运用到上市药物 Gilenya（芬戈莫德）及其衍生物的快速高效多样化合成中。在流式化学的应用探索上，作者也尝试了简易的流式化学反应，成功实现了新型烯烃氢钨化/烷基钨偶联的流式联合策略在医药中间体的高效克级合成以及药物结构的多样化衍生上。

作者通过自由基钟实验、自由基捕获实验、Hammett方程实验、底物竞争实验、紫外-可见吸收光谱、DFT（密度泛函理论）计算等手段，对这个光促进镍催化的新型烷基钨偶联反应机理进行了系统深入的研究，推测了一种烷基钨以自由基均裂方式参与镍催化偶联反应的新型反应机理：烷基钨试剂受光激发产生烷基自由基和三价钨物种，三价钨将二价预制备镍催化剂还原为活性零价镍引发偶联反应，零价镍经历烷基自由基加成，有机卤化物的氧化加成、还原消除过程生成一价镍物种以及相应的偶联产物，然后一价镍被三价钨还原为零价进而继续参与偶联反应催化循环。在机理探索过程中，作者首次验证了烷基钨的光学活性并且间接证明了烷基钨是产生烷基自由基的可能活性前体，为后期基于自由基的合成方法学开发奠定了理论基础。



综上，齐湘兵实验室首次实现了烷基钨试剂在 $sp^3$ 碳中心偶联反应中的广谱性应用，发现了烷基钨试剂的光活性，证明了烷基钨试剂以自由基均裂方式参与镍催化偶联反应的新型反应机理，并且证明了三价钨物种作为还原剂的新型自由基偶联反应途径。结合钨元素本身的亲烷基络合特性，特别是在远程断裂C-X，C-C键方面的优势，新颖的反应机理将会为钨化学以及C-C键活化和自由基偶联反应的发展提供一条新的思路；广泛的拓展应用也会促进更多新颖高效的碳-碳键，碳-杂原子键合成方法的发展。

齐湘兵实验室与南京理工大学姜超实验室联合培养的博士生高亚东是本文第一作者，南京理工大学联合培养博士生杨超、2020级PTN学生白松霖对本工作有重要贡献，该论文的其他作者还包括齐湘兵实验室吴青翠，济南大学联合培养博士生刘晓磊，北京大学医学部王晶博士等。该研究由科技部973项目、北京市科委、清华大学、国家自然科学基金、江苏省高等学校优先学术发展项目资助，在北京生命科学研究所完成。

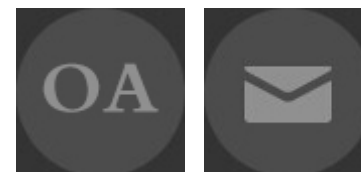
论文链接：[https://www.cell.com/chem/fulltext/S2451-9294\(19\)30557-1](https://www.cell.com/chem/fulltext/S2451-9294(19)30557-1)

地址：北京市中关村生命科学园科学园路七号

邮编：102206 电话：80726688 传真：80726689 电子邮箱：info@nibs.ac.cn

CopyRight © 2003 National Institute of Biological Sciences, Beijing. All Rights Reserved.

ICP备案编号：京ICP备05038856号



N.I.B.S.公众号二维码

