

上海有机所等在低温镍催化不对称碳氮偶联化学研究中获进展

2021-05-18 来源：上海有机化学研究所

【字体：大 中 小】

语音播报

近期，中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室施世良课题组利用自主研发的ANIPE类手性氮杂环卡宾（NHC）配体，实现了首例低温（最低达零下50℃）不对称Csp²-N偶联反应，发展了镍催化芳基氨和大位阻二级胺的C-N偶联动力学拆分反应（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 10.1002/anie.202103803）。该研究解决了C-N偶联这一反应在温度上的难题，为手性胺类化合物的合成提供了新方法，进一步丰富了金属催化的不对称偶联化学，也为手性配体设计提供了新思路，有望用于其他挑战性的不对称偶联反应。

芳胺结构广泛存在于天然产物、材料和生物活性分子中，过渡金属催化的C-N偶联反应是构建芳胺的重要方法。在过去的一段时间里，通过多代配体的设计和发展，金属催化的C-N偶联反应得到了进展，已成为制药公司常用的反应之一。但目前该反应一般需要加热促进反应进行，低温（<0℃）C-N偶联反应一直未能有效实现。因而，低温C-N偶联反应可用来检验新配体的催化能力，同时低温条件有利于提高反应的官能团兼容性、立体控制效果以及进行机理研究等。更重要的是，发展低温C-N偶联的策略将可能用于解决偶联化学中长期存在的其他挑战性问题。低温C-N偶联反应的难点在于催化反应基元步骤间的内在矛盾，这也是金属催化偶联化学的共同难题。一般而言，富电配体需要有足够小的位阻去促进氧化加成和转金属过程（尤其是在大位阻底物的情况下），而大位阻的配体有利金属与配体的单配位和还原消除过程，这种矛盾的存在导致传统的刚性配体难于同时满足要求。此外，由于缺乏可同时控制活性和选择性的配体，用于合成手性胺类化合物的不对称C-N偶联反应鲜有报道。综上，发展新配体和新策略来同时促进C-N偶联反应的三个基元步骤，实现对映选择性的高效控制具有重要的研究意义。

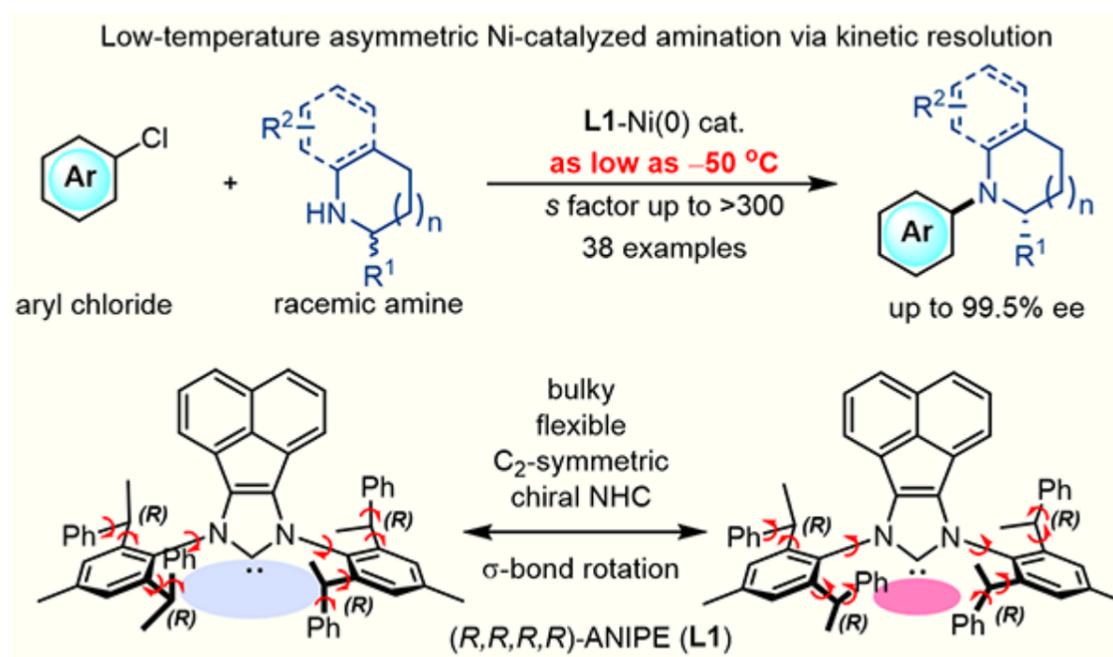
施世良团队一直致力于发展新型优势手性氮杂环卡宾配体，报道了ANIPE和SIPE系列新型大位阻灵活C₂对称手性NHC配体（专利号：WO 2019/096209 A1），并应用于铜催化1-烯炔不对称氢硼化反应（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 1376）、镍催化烯炔氢芳基化反应（氢吡啶化：*J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 5628；氢多氟芳基化：*Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 131, 13567；氢吡啶酮化：*Adv. Synth. Catal.* 2020, 362, 1125）以及醇和炔烃的氢转移途径碳碳成键反应（*ACS Catal.* 2019, 9, 1；*Chin. J. Chem.* 2020, 38, 1035）。该团队实现了首例高对映选择性的金属卡宾催化的不对称Suzuki偶联反应（J.



Am. Chem. Soc. 2019, 141, 14938)、镍卡宾催化的酮和芳基硼酸酯的快速不对称加成反应 (Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 5262) 以及醛的不对称芳基化和烯基化反应 (CCS Chem. 2021, 3, 1)。

该研究中, 课题组利用ANIPE配体的强给电和大位阻特点分别促进氧化加成和还原消除, 通过配体上手性苯胺片段的各处单键旋转带来的配体灵活性满足了催化反应不同阶段的不同位阻需求, 实现配体与反应底物的动态契合, 达到三个基元步骤的有利平衡, 首次实现了低温 Csp^2-N 偶联反应。此外, 配体的 C_2 对称性和动态契合带来了优秀的对映选择性控制, 实现了高效的动力学拆分, 选择性因子 S 最高超过300。同时, 该研究合作者浙江大学洪鑫课题组通过理论计算, 对配体的动态契合过程、反应的高效性与对映选择性控制进行了验证、支持和深入解释。

研究工作得到国家自然科学基金委、中科院、上海有机所以及金属有机化学国家重点实验室的资助。



低温镍催化不对称碳氮偶联反应

责任编辑: 张芳丹

打印

更多分享

上一篇: 大连化物所等揭示化学反应中的“双漫游”机理

下一篇: 青岛能源所在P450工程酶催化不对称环氧化研究中获进展



扫一扫在手机打开当前页



© 1996 - 2021 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm48000002

地址：北京市三里河路52号 邮编：100864

电话：86 10 68597114（总机） 86 10 68597289（值班室）

编辑部邮箱：casweb@cashq.ac.cn

