

镍催化脎的不对称氢化

丁艺璇 周永贵*

(中国科学院大连化学物理研究所 大连 116000)

Nickel-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Oximes

Ding, Yixuan Zhou, Yonggui*

(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116000)

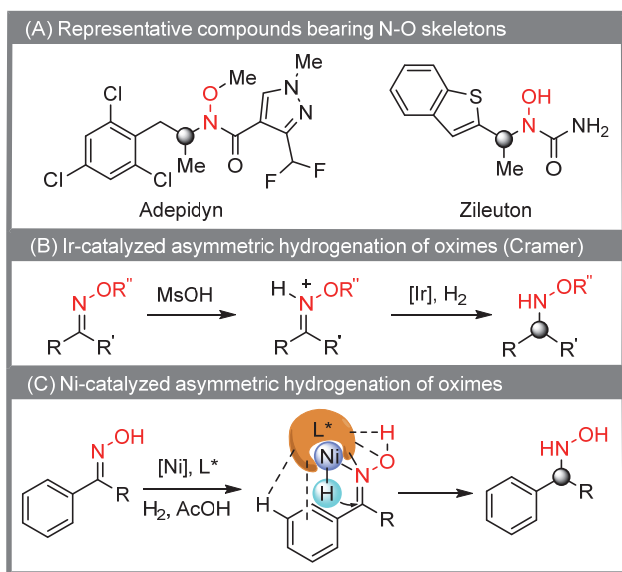
手性羟胺及其衍生物广泛存在于有机合成、药物化学和精细化工等领域(Scheme 1A)^[1], 然而关于手性羟胺的合成方法却鲜有报道. 因此发展一种高效、简洁且适用范围广的方法用于手性羟胺的合成仍是有机合成化学领域研究面临的挑战.

朗斯特酸活化策略, 才能实现铱催化脎醚的高对映选择性氢化(Scheme 1B). 但是, 目前对于未取代简单脎的高对映选择性氢化还未被报道.

上海交通大学化学化工学院张万斌课题组^[8]一直致力于过渡金属催化的不对称氢化研究. 最近, 他们研究发现催化剂和底物之间的弱相互作用($\text{CH}/\pi \cdots \text{HC}/\pi$)可以促进低活性化合物的氢化. 基于此策略, 该课题组尝试利用催化剂和脎之间的弱相互作用, 降低碳氮双键的还原能垒, 稳定氮-氧键, 从而完成镍催化简单脎的不对称氢化, 实现手性羟胺的高对映选择性合成(Scheme 1C)^[9].

首先, 作者选择(*E*)-苯甲脎作为模型底物研究了各种因素对反应的影响. 当用富电子的 1,2-双((2*S*,5*S*)-2,5-二苯基膦)乙烷[(*S,S*)-Ph-BPE]作为配体时, 通过和底物之间的 $\text{CH}/\pi \cdots \text{HC}/\pi$ 相互作用, 可以取得 97% 的转化率和 93% 的 *ee* 值. 研究发现体系中的酸可以将产物从氢化络合物中解离出来, 但是酸性过强的酸会使脎质子化, 干扰其与催化剂的配位.

在完成条件优化后, 作者对反应的底物适用范围进行了考察, 发现具有良好的底物普适性(Scheme 2). 当底物为 *E* 式脎时, 反应均可以取得优秀的收率和对映选择性. 在标准条件下, 当底物为(*Z*)-**1a** 时, 能以 84% 的 *ee* 值得到产物 **2a**, 且与(*E*)-**1a** 作为底物时的产物具有相同构型. 当(*Z*)-**1a** 和(*E*)-**1a** 物质的量比为 1 : 1 的混合物作为底物时, 产物 **2a** 可以取得 92% 的对映选择性. 对照实验表明, 在醋酸的存在下, (*Z*)-**1a** 可以转化为(*E*)-**1a**, 且(*E*)-**1a** 的氢化速度快于(*Z*)-**1a** 的氢化速度. 因此, 当使用难以分离的 *E/Z* 混合物进行反应时, 也可以以优异的收率和良好的对映选择性得到相应的目标产物. 该反应对于脎醚类底物也表现出优秀的收率和对映选择性.

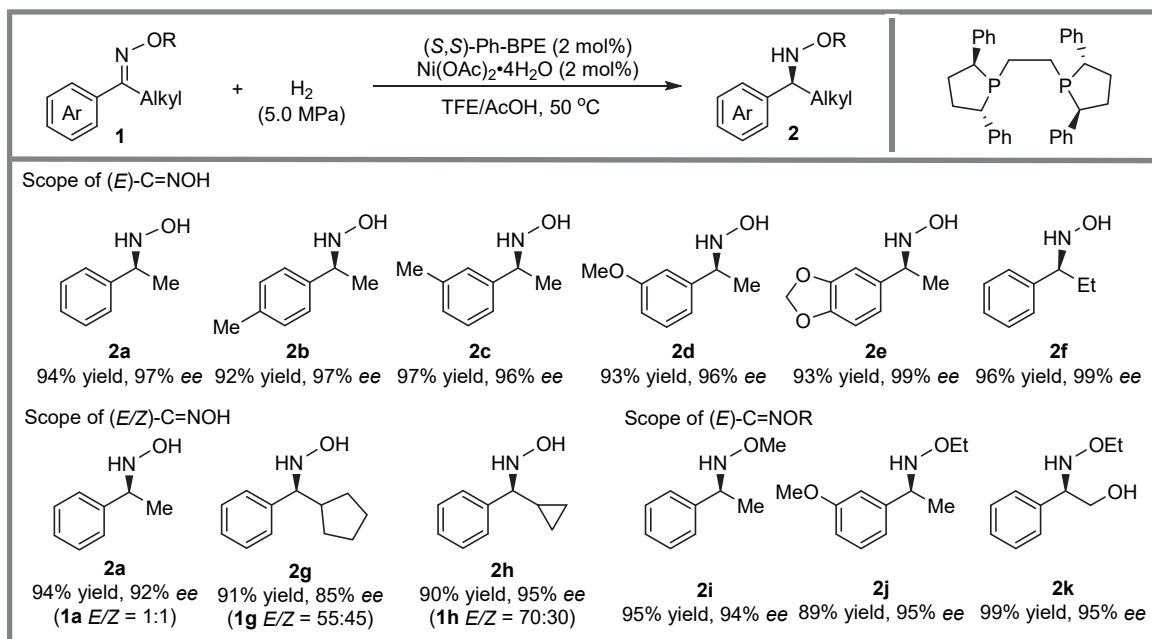


图式 1 脎的不对称氢化及其产物的重要性

Scheme 1 Asymmetric hydrogenation of oximes and the importance of their products

近年来, 过渡金属催化不饱和双键的不对称氢化得到了蓬勃发展^[2-5]. 由廉价易得的脎出发, 通过过渡金属催化的不对称氢化反应是合成手性羟胺最直接的方法, 但是, 该方法面临诸多挑战: (1)脎中碳氮双键反应活性较低; (2)氮原子和氧原子孤对电子之间的排斥作用使得氮-氧键易断裂^[6]; (3)脎存在顺反异构, 导致对映选择性控制困难. 因此直至 2020 年, Cramer 课题组^[7]利用强布

* Corresponding author. E-mail: ygzhou@dicp.ac.cn. Published online August 20, 2022.



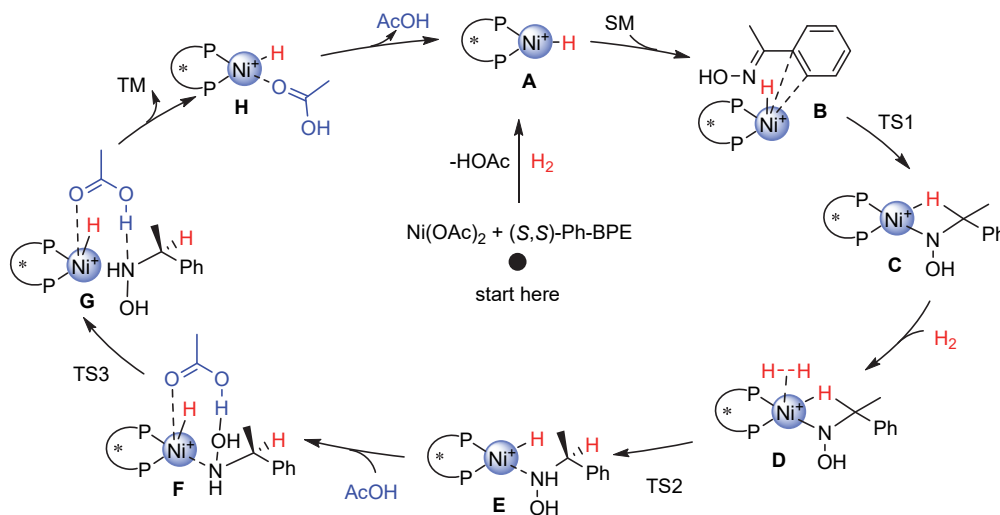
图式 2 底物适用范围

Scheme 2 Scope of the substrates

该反应具有很好的实用性, 放大到克规模或降低催化剂量到 1/1000 时, 反应仍能顺利进行, 活性和对映选择性保持。

通过组合实验和密度泛函理论(DFT)计算结果, 作者推测反应机理如 Scheme 3 所示. 催化活性物种 **A** 与

原料通过分子间相互作用形成中间体 **B**, 然后形成氢转移中间体 **C**, 随后结合一分子氢气形成中间体 **D**, 在催化剂作用下氢气异裂形成中间体 **E**. 中间体 **E** 结合一分子乙酸后断裂氮-镍键形成中间体 **G**, 并进一步解离出产物和醋酸, 再生镍氢物种 **A**, 完成催化循环。



图式 3 反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism

References

- [1] Paudyal, M. P.; Adebessin, A. M.; Burt, S. R.; Ess, D. H.; Ma, Z.; Kürti, L.; Falck, J. R. *Science* **2016**, *353*, 1144.
- [2] Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- [3] Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [4] Chen, Q.-A.; Ye, Z.-S.; Duan, Y.; Zhou, Y.-G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 497.
- [5] Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769.
- [6] Huang, K.; Li, S.; Chang, M.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 484.
- [7] Mas-Roselló, J.; Smejkal, T.; Cramer, N. *Science* **2020**, *368*, 1098.
- [8] Li, B.; Chen, J.; Zhang, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7329.
- [9] Li, B.; Chen, J.; Liu, D.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 920.

(Cheng, F.)