

镍催化苯酚衍生物惰性C-O键与C-H键偶联反应进展

曾旭群, 黄晓雷*

浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年4月8日; 录用日期: 2022年4月29日; 发布日期: 2022年5月7日

摘要

近年来, 镍催化苯酚衍生物惰性C-O键与C-H键的直接交叉偶联反应已经成为有机合成领域的研究热点。这类基于C-O/C-H偶联策略的官能化反应直接使用C-H键作为偶联底物, 避免了底物的预活化, 减少了有毒废物的产生, 符合环境友好和步骤经济性原则。本文主要对近年来金属镍催化的苯酚衍生物惰性C-O键与烯烃、芳烃、杂环以及羰基化合物C-H键的交叉偶联反应相关研究进行了综述。

关键词

镍催化, 苯酚衍生物, C-O/C-H偶联

Recent Progress in the Nickel-Catalyzed Inert C-O/C-H Cross-Coupling Reactions of Phenol Derivatives

Xuqun Zeng, Xiaolei Huang*

Department of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Apr. 8th, 2022; accepted: Apr. 29th, 2022; published: May 7th, 2022

Abstract

In recent years, nickel-catalyzed inert C-O/C-H cross-coupling reactions of phenol derivatives with nucleophiles have emerged as a hot research topic in the synthetic organic chemistry community. In these reactions, C-H bonds are used as the direct coupling partners, which avoid the preactiva-

*通讯作者。

tion process, reduce the generation of wastes, and meet environmental friendly and step-economic requirements. This review summarizes the latest advancements in the nickel-catalyzed cross-coupling reactions of phenol derivatives with C-H bonds of nucleophiles such as alkenes, arenes, heterocyclic and carbonyl compounds.

Keywords

Nickel Catalysis, Phenol Derivatives, C-O/C-H Cross-Coupling

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

廉价金属镍催化的偶联反应, 如 Heck、Suzuki-Miyaura、Stille、Hiyama、Kumada 以及 Buchwald-Hartwig 反应等等, 已经成为合成新化学键最直接有效的方法之一, 极大地促进了药物化学、天然产物全合成以及材料化学等学科快速发展[1] [2] [3]。与贵金属钯相比, 镍的原子半径更小, 电负性更低, 与亲电试剂发生氧化加成反应的活性更高, 尤其适合活性相对较低的 C-O 键的断裂。近二十年来, 镍催化的苯酚及其衍生物惰性 C-O 键活化的反应引起了化学家们的广泛关注[4] [5] [6]。在这类反应中, 通常需要有机金属试剂作为偶联底物与苯酚衍生物进行反应。然而大部分有机金属试剂的官能团容忍性低、底物范围窄, 且许多金属试剂的合成非常困难, 操作要求严苛, 极大限制了反应的实用价值。最近, 基于环境友好和步骤经济性原则发展的镍催化苯酚衍生物惰性 C-O 键与 C-H 键的直接交叉偶联反应不断被报道出来。这类基于 C-O/C-H 偶联策略的官能化反应直接使用 C-H 键作为偶联底物[7], 避免了底物的预活化, 减少了有毒废物的产生, 符合绿色与可持续发展的原则。本文主要对近年来廉价金属镍催化的苯酚衍生物惰性 C-O 键与烯烃、芳烃、杂环以及羰基化合物 C-H 键的交叉偶联反应相关研究进行了综述。

2. 惰性 C-O 键与 C-H 键的偶联反应

2.1. 惰性 C-O 键与烯烃 C-H 键的偶联反应

自上世纪 60 年代末 Heck 和 Morizoki 独立发现芳基亲电试剂与烯烃的交叉偶联反应以来, Heck 反应一直是有机合成化学领域的研究热点[8] [9]。2012 年, Watson 课题组使用原位生成的 Ni(dppf) 催化剂, 实现了芳基特戊酸酯与烯烃的 C-O/C-H 键交叉偶联反应。该反应首次实现了苯酚衍生物惰性 C-O 键与非有机金属试剂的偶联。使用芳基特戊酸酯代替有毒的芳基卤代物, 可以顺利的与苯乙烯和烷基烯烃偶联, 高效构筑一系列 1,2-二取代烯烃产物[10] (图 1)。不足的是, 在该反应中只有萘基特戊酸酯与烯烃的偶联反应产率较高, 简单的苯基特戊酸酯反应活性相对较低。

2.2. 惰性 C-O 键与芳烃 C-H 键的偶联反应

Shi 课题组报道了铜/镍协同催化的多氟代芳烃酸性的 C-H 键与芳基氨基甲酸酯惰性 C-O 键的偶联反应[11]。该反应直接使用芳烃作为偶联底物, 避免了有机金属试剂的使用, 具有反应条件简单, 官能团容忍性高, 底物范围广泛等优点。同时, 该催化体系可适用于同样具有酸性氢的苯并噻唑和末端炔烃。作者对反应机理进行了研究, 发现镍催化剂用于活化惰性 C-O 键, 而铜催化剂则用于断裂多氟代芳烃的 C-H

键(图 2)。尽管该反应策略成功实现了苯酚衍生物与芳烃 C-H 键的偶联反应, 但是芳烃底物范围只局限于具有酸性氢的高活性多氟取代芳烃, 其他带有各种官能团的简单芳烃均不能参与反应。

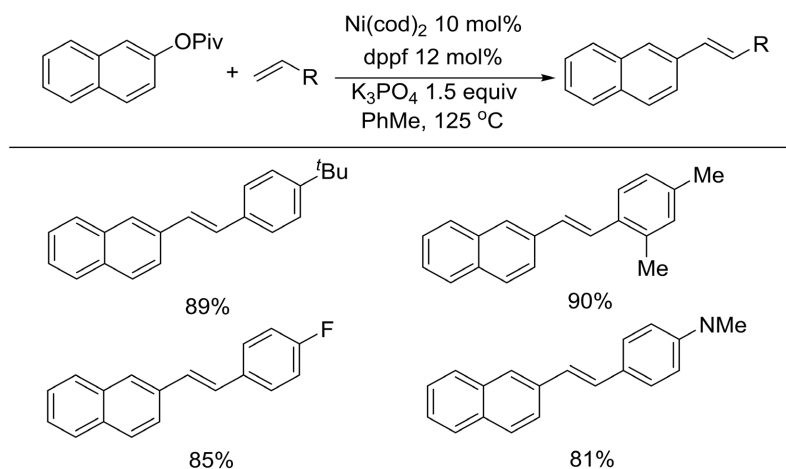


Figure 1. Nickel-catalyzed Heck reaction of aryl pivalates with alkenes

图 1. 镍催化芳基特戊酸酯与烯烃的 Heck 反应

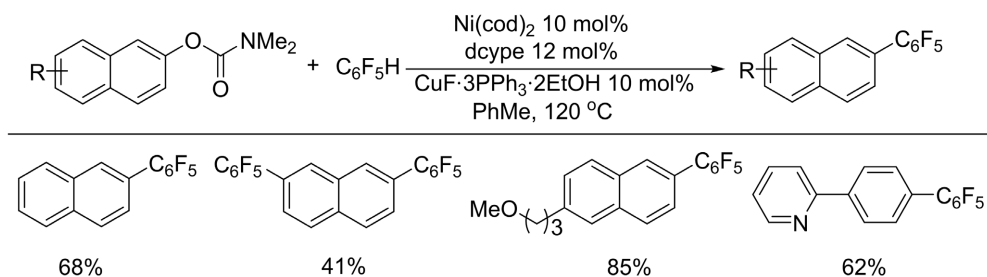


Figure 2. Nickel-catalyzed cross-coupling of aryl carbamates with polyfluoroarenes

图 2. 镍催化芳基氨基甲酸酯与多氟代芳烃的交叉偶联反应

2.3. 惰性 C-O 键与咪唑类杂环 C-H 键的偶联反应

2012 年, Itami 课题组首次实现了镍催化苯酚衍生物惰性 C-O 键与咪唑类杂环 C-H 键的交叉偶联反应。该反应使用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 与烷基双膦配体 *dcype* 组成活性催化剂, 可以有效活化各类苯酚衍生物如羧酸酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、氨基磺酸酯等的惰性 C-O 键[12] (图 3)。该课题组对该反应的机制进行了细致研究, 并给出了可能的反应机理: 首先, 原位生成的 $\text{Ni}(0)\text{-dcype}$ 活性催化剂活化芳基特戊酸酯的 C-O 键, 发生氧化加成反应得到芳基镍(II)物种。随后, 酸性的咪唑 C2 位 C-H 键在碳酸铯的作用下与芳基镍(II)物种发生金属化生成二芳基镍(II)中间体。最后, 二芳基镍(II)中间体经过还原消除过程生成偶联产物, 并释放出 $\text{Ni}(0)\text{-dcype}$, 完成反应循环[13]。之后, Musaev 等课题组对 $\text{Ni}(\text{cod})(\text{dcype})$ 催化的 C-H/C-O 交叉偶联过程进行了 DFT 计算研究, 证实了碳酸铯对促进咪唑 C-H 键活化的促进作用[14] [15] [16]。

2015 年, Itami 课题组又报道了镍催化咪唑 2-位 C-H 键与苯酚衍生物的交叉偶联反应。作者使用镍盐 $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ 、烷基双膦配体 *dcype* 以及中强碱 K_3PO_4 组成高效的催化体系, 不仅可以活化一系列苯酚衍生物(如氨基甲酸酯、特戊酸酯、三氟甲磺酸酯等)的 C-O 键, 还可以实现芳基氯代物 C-Cl 键的断裂。另外, 将烷基双膦配体 *dcype* 改为噻吩基双膦配体 *dcypt*, 可以实现烯醇衍生物 C-O 键与咪唑类杂环 C-H 键的交叉偶联[17] (图 4)。

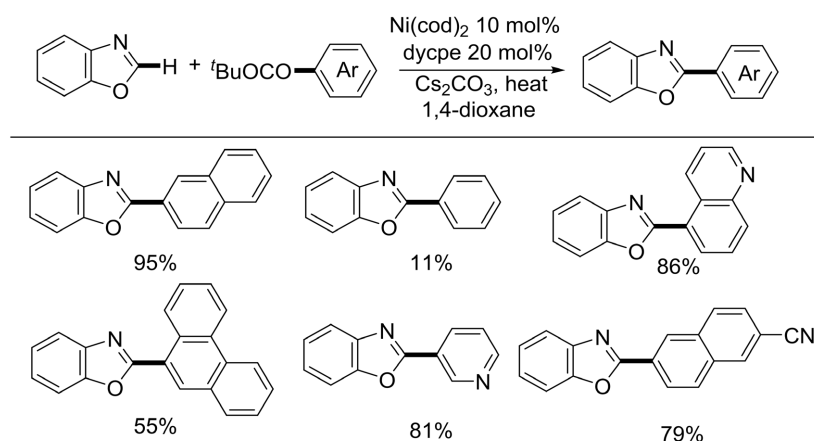


Figure 3. Nickel-catalyzed cross-coupling of aryl pivalates with azoles

图 3. 镍催化芳基特戊酸酯与噁唑的交叉偶联反应

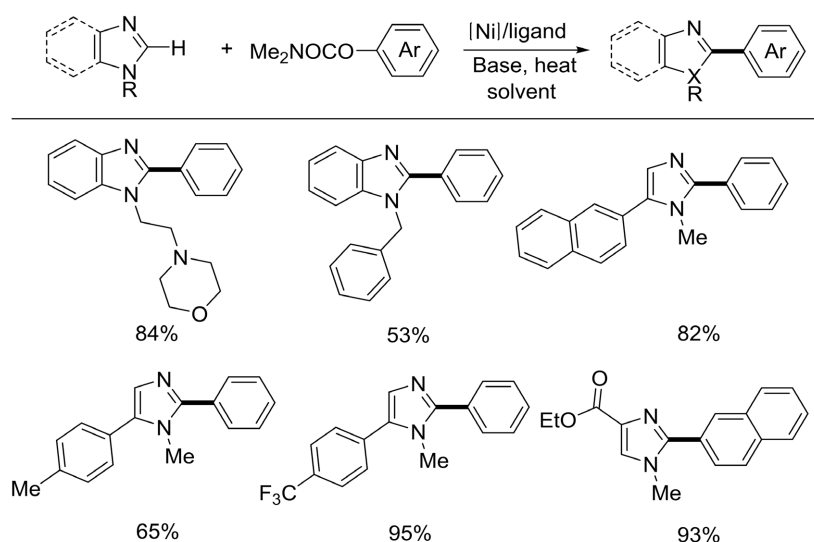


Figure 4. Nickel-catalyzed cross-coupling of C-O bonds with imidazoles

图 4. 镍催化惰性 C-O 键与咪唑的交叉偶联

Ong 课题组报道了基于镍催化 C-O/C-H 键活化策略的芳基醚与咪唑杂环的交叉偶联反应[18]。该反应的底物范围广泛、官能团容忍性高, 各种芳基和杂芳基醚均能顺利反应。机理研究表明, 使用具有空间位阻效应的 *o*-tolylMgBr 试剂是实现 C-O/C-H 键活化的关键。*o*-tolylMgBr 试剂和镍络合物的协同作用, 不仅促进了杂芳烃的 C-H 活化, 促进了 C-O 的裂解, 还最大限度地减少了 C-O 键转化中的非生产性耦合(图 5)。

2.4. 惰性 C-O 键与羰基 α -C-H 键的偶联反应

2014 年, Itami 课题组利用苯酚生物特戊酸酯和氨基甲酸酯作为 O-基亲电试剂, 实现了镍催化酮的 α -位芳基化反应, 以令人满意的收率得到了一系列 α -芳基酮产物[19]。该反应使用了一种全新的、可以在空气中稳定存在的富电子双膦配体 3,4-双(二环己基膦)噻吩(dcypt), 促进了苯酚生物惰性 C-O 键的氧化加成, 并成功分离得到了氧化加成后的反应中间体。经过氧化加成反应中间体与酮进行化学计量的反应验证, 作者提出了一种由 C-O 键氧化加成、C-H 键活化以及还原消除组成的 Ni⁰/Ni^{II} 催化循环机理。

另外, 利用该反应策略, 作者成功实现了芳基取代的氨基酸和雌酮等生物活性分子的合成, 证实了该方法的通用性和实用价值(图 6)。

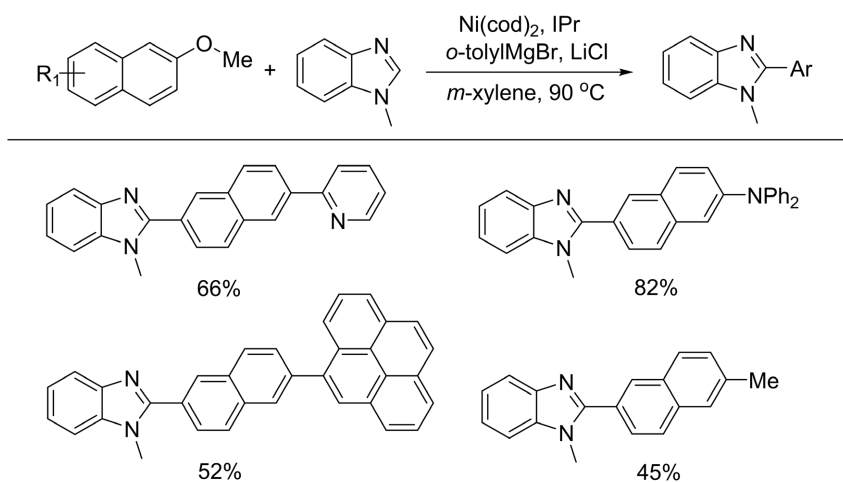


Figure 5. Nickel-catalyzed cross-coupling of aryl ethers with imidazoles

图 5. 镍催化芳基醚与咪唑的交叉偶联

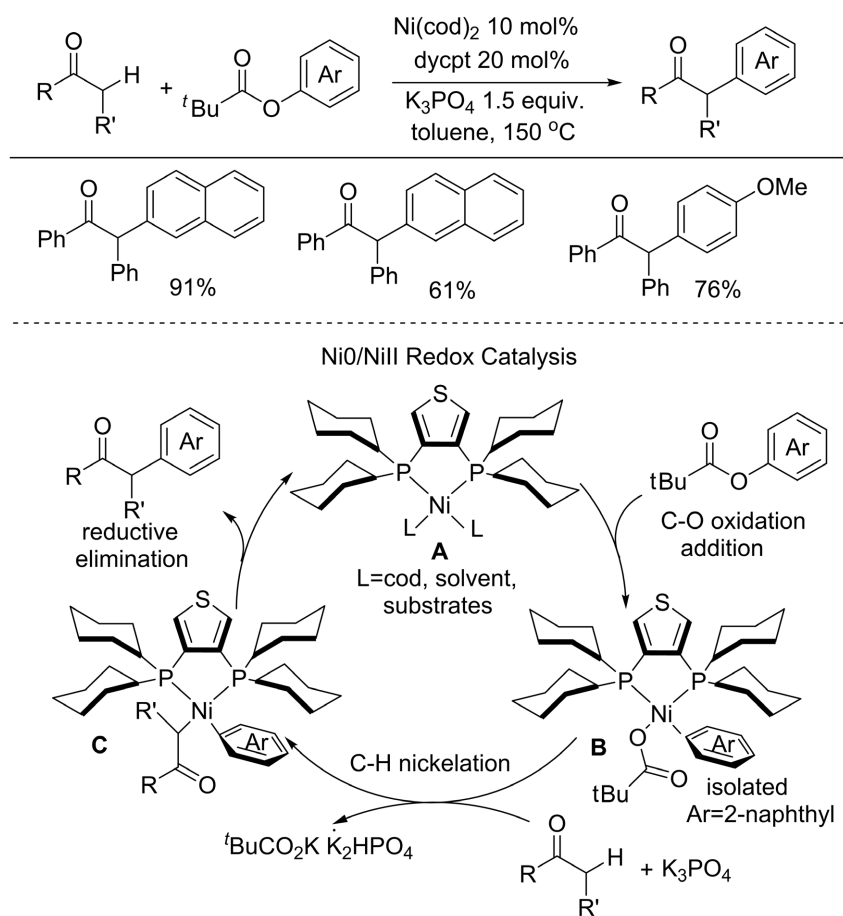


Figure 6. Nickel-catalyzed α -arylation of aryl pivalates with ketones

图 6. 镍催化芳基特戊酸酯与酮的 α -芳基化

随后, Itami 课题组又实现了镍催化苯酚衍生物惰性 C-O 键与酯和酰胺的 α -位芳基化, 证明了 Ni-dcypt 催化剂体系在羰基衍生物 α -C-H 与苯酚衍生物惰性 C-O 键交叉偶联反应中的普适性[20]。作者以芳基特戊酸酯作为亲电试剂, 细致探究了酰胺的 α -芳基化反应。实验结果表明, 除了萘基特戊酸酯外, 简单的苯基特戊酸酯也能进行反应。另外, 琥珀酰亚胺和硫代酰胺衍生物也可以在 Ni(cod)₂/dcypt 催化剂的作用下与芳基特戊酸酯发生芳基化反应(图 7)。

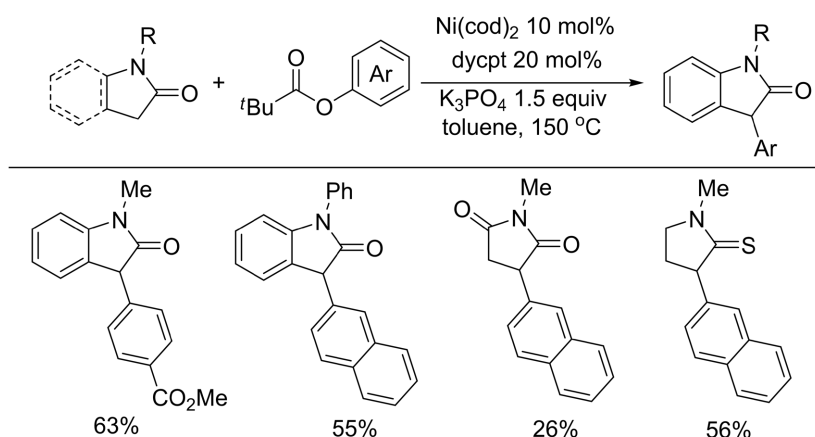


Figure 7. Nickel-catalyzed cross-coupling of phenol derivatives with amides
图 7. 镍催化苯酚衍生物与酰胺的偶联反应

同一年, Martin 课题组使用芳基特戊酸酯作为亲电试剂, 实现了镍催化的酮的不对称芳基化反应, 高产率、高对映选择性的构筑了四级碳手性中心。同时, 作者尝试了 α -位不同烷基取代的芳基酮在该不对称镍催化反应体系中的反应活性。实验结果表明, 当芳基酮羰基 α -位具有乙基甚至更大位阻的异丙基取代基时, 反应活性不会显著下降, 可以以良好的收率得到目标产物。另外, 作者成功合成了四氢萘酮和苯并呋喃酮, 证明了该反应方法对除茚酮之外的六元环酮同样有效[21](图 8)。

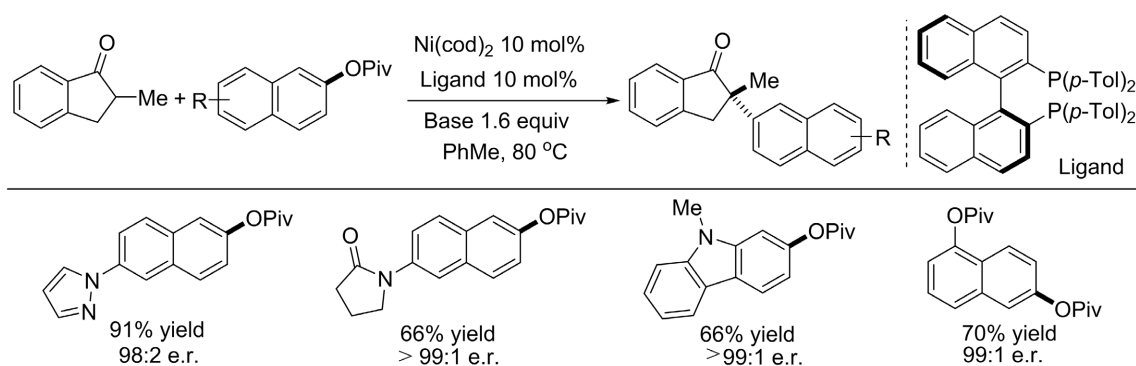


Figure 8. Nickel-catalyzed asymmetric α -arylation of aryl pivalates with ketones
图 8. 镍催化芳基特戊酸酯和酮的不对称芳基化

3. 总结

本文主要对近年来廉价金属镍催化的苯酚衍生物惰性 C-O 键与烯烃、芳烃、杂环以及羰基化合物 C-H 键的交叉偶联反应相关研究进行了综述。这类基于 C-O/C-H 偶联策略的官能化反应直接使用 C-H 键作为偶联底物, 避免了底物的预活化, 减少了有毒废物的产生, 符合绿色与可持续发展的原则, 具有极高的

实用价值。目前, 镍催化的 C-O/C-H 偶联主要集中于各类苯酚衍生物与烯烃以及具有酸性氢的(杂)芳烃的反应, 而简单芳烃、噻吩、呋喃、吡啶以及吡啶等相对惰性的(杂)芳烃仍然难以适用于该偶联策略。未来, 开发活性更高、更通用的镍催化反应体系, 实现惰性杂环与苯酚衍生物惰性 C-O 键的交叉偶联反应是科研人员的研究重点。

参考文献

- [1] Han, F.S. (2013) Transition-Metal-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions: A Remarkable Advance from Palladium to Nickel Catalysts. *Chemical Society Reviews*, **42**, 5270-5298. <https://doi.org/10.1039/c3cs35521g>
- [2] Zheng, Y.L. and Newman, S.G. (2021) Cross-Coupling Reactions with Esters, Aldehydes, and Alcohols. *Chemical Communications*, **57**, 2591-2604. <https://doi.org/10.1039/D0CC08389E>
- [3] Clevenger, A.L., Stolley, R.M., Aderibigbe, A. and Louie, J. (2020) Trends in the Usage of Bidentate Phosphines as Ligands in Nickel Catalysis. *Chemical Reviews*, **120**, 6124-6196. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00682>
- [4] Boit, T.B., Bulger, A.S., Dander, J.E. and Garg, N.K. (2020) Activation of C-O and C-N Bonds Using Non-Precious-Metal Catalysis. *ACS Catalysis*, **10**, 12109-12126. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c03334>
- [5] Rosen, B.M., Quasdorf, K.W., Wilson, D.A., Zhang, Na., Resmerita, A.M., Garg, N.K. and Percec, V. (2011) Nickel-Catalyzed Cross-Couplings Involving Carbon-Oxygen Bonds. *Chemical Reviews*, **111**, 1346-1416. <https://doi.org/10.1021/cr100259t>
- [6] Tasker, S.Z., Standley, E.A. and Jamison, T.F. (2014) Recent Advances in Homogeneous Nickel Catalysis. *Nature*, **509**, 299-309. <https://doi.org/10.1038/nature13274>
- [7] Gensch, T., Hopkinson, M.N., Glorius, F. and Wencel-Delord, J. (2016) Mild Metal-Catalyzed C-H Activation: Examples and Concepts. *Chemical Society Reviews*, **45**, 2900-2936. <https://doi.org/10.1039/C6CS00075D>
- [8] Jeong, S. and Joo, J.M. (2021) Transition-Metal-Catalyzed Divergent C-H Functionalization of Five-Membered Heteroarenes. *Accounts of Chemical Research*, **54**, 4518-4529. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00547>
- [9] Walker, B.R. and Sevov, C.S. (2019) An Electrochemically Promoted, Nickel-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction. *ACS Catalysis*, **9**, 7197-7203. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b02230>
- [10] Ehle, A.R., Zhou, Q. and Watson, M.P. (2012) Nickel(0)-Catalyzed Heck Cross-Coupling via Activation of Aryl C-OPiv Bonds. *Organic Letters*, **14**, 1202-1205. <https://doi.org/10.1021/ol203322v>
- [11] Wang, Y., Wu, S.B., Shi, W.J. and Shi, Z.J. (2016) C-O/C-H Coupling of Polyfluoroarenes with Aryl Carbamates by Cooperative Ni/Cu Catalysis. *Organic Letters*, **18**, 2548-2551. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00819>
- [12] Muto, K., Yamaguchi, J. and Itami, K. (2012) Nickel-Catalyzed C-H/C-O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **134**, 169-172. <https://doi.org/10.1021/ja210249h>
- [13] Muto, K., Yamaguchi, J., Lei, A. and Itami, K. (2013) Isolation, Structure, and Reactivity of an Arylnickel(II) Pivalate Complex in Catalytic C-H/C-O Biaryl Coupling. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 16384-16387. <https://doi.org/10.1021/ja409803x>
- [14] Xu, H.Y., Muto, K., Yamaguchi, J., Zhao, C.Y., Itami, K. and Musaev, D.G. (2014) Key Mechanistic Features of Ni-Catalyzed C-H/C-O Biaryl Coupling of Azoles and Naphthalen-2-yl Pivalates. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 14834-14844. <https://doi.org/10.1021/ja5071174>
- [15] Lu, Q.Q., Yu, H.Z. and Fu, Y. (2014) Mechanistic Study of Chemoselectivity in Ni-Catalyzed Coupling Reactions between Azoles and Aryl Carboxylates. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 8252-8260. <https://doi.org/10.1021/ja4127455>
- [16] Hong, X., Liang, Y. and Houk, K.N. (2014) Mechanisms and Origins of Switchable Chemoselectivity of Ni-Catalyzed C(aryl)-O and C(acyl)-O Activation of Aryl Esters with Phosphine Ligands. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 2017-2025. <https://doi.org/10.1021/ja4118413>
- [17] Muto, K., Hatakeyama, T., Yamaguchi, J. and Itami, K. (2015) C-H Arylation and Alkenylation of Imidazoles by Nickel Catalysis: Solvent-Accelerated Imidazole C-H Activation. *Chemical Science*, **6**, 6792-6798. <https://doi.org/10.1039/C5SC02942B>
- [18] Wang, T.H., Ambre, R., Wang, Q., Lee, W.C., Wang, P.C., Liu, Y.H., Zhao, L.L. and Ong, T.J. (2018) Nickel-Catalyzed Heteroarenes Cross Coupling via Tandem C-H/C-O Activation. *ACS Catalysis*, **8**, 11368-11376. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03436>
- [19] Takise, R., Muto, K., Yamaguchi, J. and Itami, K. (2014) Nickel-Catalyzed α -Arylation of Ketones with Phenol Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 6791-6794. <https://doi.org/10.1002/anie.201403823>

-
- [20] Koch, E., Takise, R., Studer, A., Yamaguchi, J. and Itami, K. (2015) Ni-Catalyzed α -Arylation of Esters and Amides with Phenol Derivatives. *Chemical Communications*, **51**, 855-857. <https://doi.org/10.1039/C4CC08426H>
- [21] Cornella, J., Jackson, E.P. and Martin, R. (2015) Nickel-Catalyzed Enantioselective C-C Bond Formation through C_{sp2}-O Cleavage in Aryl Esters. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 4075-4078. <https://doi.org/10.1002/anie.201412051>