

过渡金属与有机分子协同催化: 高对映选择性卡宾对脂肪胺 N—H 键的插入反应

霍静凤 王剑波*

(北京大学化学与分子工程学院 北京分子科学国家研究中心
教育部生物有机与分子工程重点实验室 北京 100871)

Cooperative Catalysis with Transition Metal and Organic Molecule: Highly Enantioselective Carbene Insertion into N—H Bond of Aliphatic Amines

Huo, Jingfeng Wang, Jianbo*

*(Beijing National Laboratory of Molecular Sciences (BNLMS), Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and
Molecular Engineering of Ministry of Education, College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)*

过渡金属催化的卡宾对 X—H (X=C, Si, N, O, S)键的插入反应是卡宾的一类特征反应, 在有机合成中应用广泛^[1]. 其中N—H键插入是构建C—N键的一种高效方法, 特别是相应的不对称催化, 对合成含氮手性化合物具有重要意义. 近年来, 人们以芳香胺或酰胺作为底物, 在手性过渡金属催化剂的存在下, 实现了卡宾对其N—H键高对映选择性的插入反应, 从而发展了天然或非天然 α -手性氨基酸衍生物合成的新方法^[2]. 然而这一反应至今不能被成功地应用于脂肪胺类化合物. 其主要原因在于脂肪胺是相对较强的Lewis碱, 会与过渡金属催化剂进行强配位而毒化催化剂, 影响金属卡宾的形成. 此外, 脂肪胺可与金属叶立德中间体反应形成游离的叶立德, 使得相应的不对称诱导无法直接通过金属催化剂的手性配体进行控制.

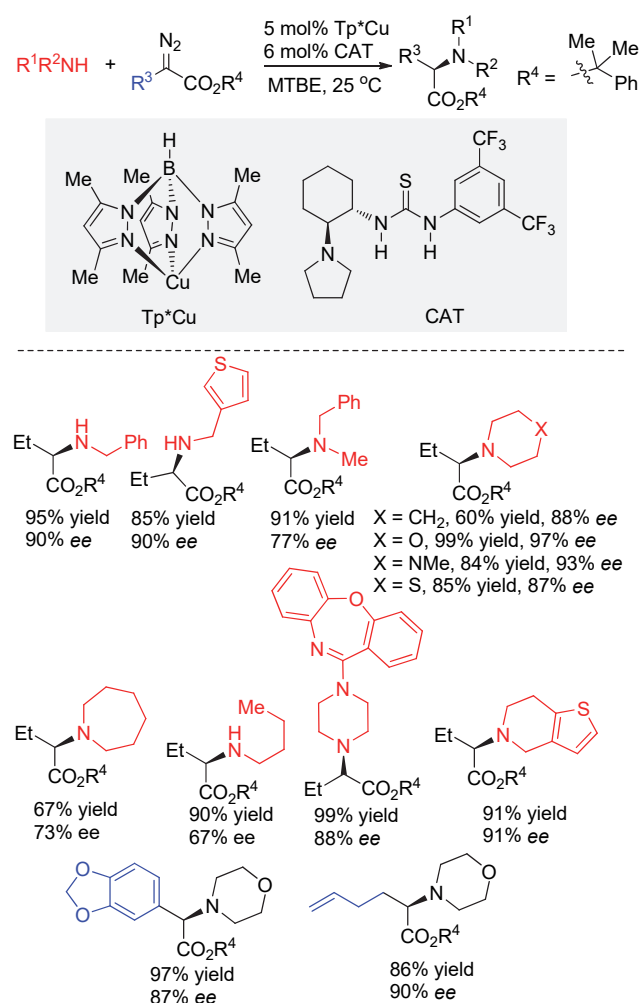
近日, 南开大学周其林-朱守非团队在这一领域取得了突破性进展. 他们利用非手性铜催化剂和手性氨基硫脲协同催化的策略, 成功实现了卡宾高对映选择性地对脂肪胺中N—H键的插入反应, 解决了卡宾对脂肪胺中N—H键的插入及其对映选择性控制的难题, 为手性 α -氨基酸的合成提供了新的方法^[3].

通过尝试多种类型的过渡金属催化剂以及手性氢键催化剂, 作者最终确定以均同螯型配合物(homoscorpionate)配位的铜化合物 Tp^*Cu [Tp^* 为三(3,5-二甲基吡唑)硼氢]和吡咯烷取代的手性氨基硫脲(CAT)作为标准

催化剂(Scheme 1). 该反应具有较好的底物普适性, 苄基伯胺、烷基伯胺、哌啶、吗啉、取代哌嗪、硫吗啉和并环的杂环胺均能以较好的收率和对映选择性实现N—H键的插入反应. 手性药物如阿莫沙平等的N—H键插入反应尽管反应较慢, 但是仍能以较好的收率和对映选择性得到相应的氨基丁酸衍生物. 此外, 带有不同取代基的 α -烷基重氮酯和 α -芳基重氮酯, 也能在合适条件下高效实现该转化. 同时, 这类插入产物能比较容易被进一步转化, 为一些药物分子的合成提供新的途径; 而吗啉和重氮酯的N—H键插入反应也能够实现克级规模的制备, 这些转化进一步证明了这一反应在有机合成中的应用价值.

作者使用在线红外光谱、核磁共振以及紫外可见光谱等技术对这一反应的机理进行了深入的探索. 实验结果表明, 相比于苄胺, CAT与 Tp^*Cu 的配位作用更强, 而苄胺的抑制作用可以忽略, 这是成功解决苄胺对催化剂的毒化问题的关键; 另一方面, Tp^*Cu 与硫脲硫原子的键合也有效增强了其Brønsted酸性, 促进了最后的质子转移过程. $\text{Tp}^*\text{Cu}\cdot\text{CAT}$ 发生可逆的配体解离, 产生活性催化剂 Tp^*Cu , 从而实现分解重氮化合物形成金属卡宾. 动力学研究表明形成金属卡宾是整个反应的决速步骤. 之后经脂肪胺的亲核进攻以及CAT辅助下 Tp^*Cu 的解离, 形成游离的烯醇中间体, 在 $\text{Tp}^*\text{Cu}\cdot\text{CAT}$ 复合物的作用下完成最后的质子转移过程, 这一步是对映选择

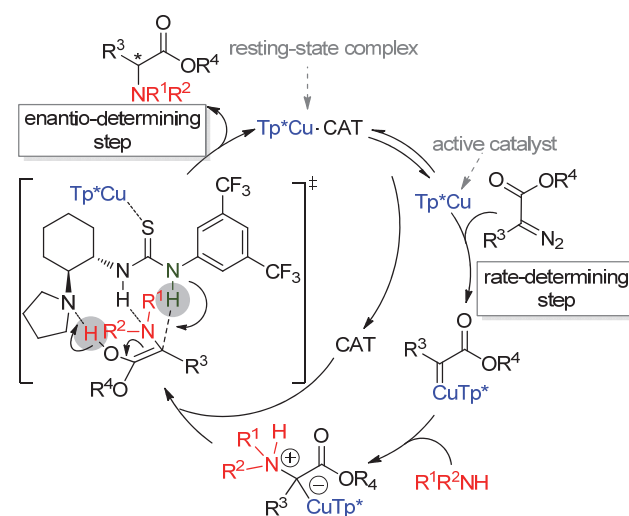
* Corresponding author. E-mail: wangjb@pku.edu.cn. Published online December 24, 2019.



图式 1 Tp^*Cu /手性氨基硫脲(CAT)协同催化的底物普适性
Scheme 1 Reaction scope of the cooperative catalysis with Tp^*Cu /chiral amino-thiourea (CAT)

性的控制步骤. 与经典的不对称卡宾插入反应不同, 该反应的立体选择性是由手性氨基硫脲控制的, 而非过渡金属催化剂上的配体. 值得注意的是, 烯醇中间体的质子化非常快速, 体系中微量水等可使其质子化, 产生消旋产物. 作者通过实验认为, 该反应高对映选择性得以实现, 是由于手性硫脲催化剂的 Brønsted 酸性和其质子化氨基的相似酸性促进了高效的质子协同转移过程. 其中硫脲促进了新形成的立体中心的质子化, 而吡咯烷的

氨基则促进了烯醇去质子化的过程.



图式 2 协同催化的反应机理

Scheme 2 Reaction mechanism of the cooperative catalysis

该项研究进一步表明, 非手性过渡金属催化剂与手性有机小分子催化剂的协同作用在实现新的不对称转化方面具有非常大的潜力. 其中, 金属有机催化可以提供有机小分子催化剂所不具有的丰富的反应模式, 而手性有机小分子催化剂则可以通过多种多样的非共价作用机制实现反应的对映选择性控制. 这一策略也为实现其它由于底物的强配位作用而导致催化剂失活的催化转化反应提供了一种新的思路.

References

- [1] Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervy, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981.
- [2] (a) Bachmann, S.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3044.
(b) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
(c) Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.
(d) Xu, B.; Zhu, S.-F.; Zuo, X.-D.; Zhang, Z.-C.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3913.
(e) Zhu, Y.; Liu, X.; Dong, S.; Zhou, Y.; Li, W.; Lin, L.; Feng, X.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1636.
- [3] Li, M.-L.; Yu, J.-H.; Li, Y.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Science* **2019**, *366*, 990.

(Lu, Y.)