基于醋酸铑、磺酸和手性亚磺酰胺基脲共催化的 α -重氮酯与酰胺不对称 N—H 插入反应研究

倪 懿 郭 鑫 胡文浩 刘顺英*

(华东师范大学上海市分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海 200062)

摘要 研究了醋酸铑 $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ 、手性亚磺酰胺基脲和非手性磺酸共催化的 α -重氮酯与酰胺化合物的不对称 N—H 插入反应. 研究发现 α -重氮酯在醋酸铑催化下形成金属卡宾, 该金属卡宾与酰胺反应生成潜手性活泼叶立德中间体. 在催化剂量的手性亚磺酰胺基脲和非手性磺酸存在下, 潜手性叶立德中间体发生不对称质子化, 合成了手性 α -氨基酸衍生物. 反应过程中, 手性亚磺酰胺基脲和非手性磺酸作为“手性质子梭”催化不对称质子迁移从而实现了反应的对映选择性控制. 该方法发展了非手性铑、手性亚磺酰胺基脲和非手性磺酸不对称共催化体系, 为合成 α -氨基酸衍生物提供了一种新途径, 反应收率最高可达 84%, 对映选择性最高可达 77%.

关键词 N—H 插入; 手性亚磺酰胺基脲; 胺基叶立德; 共催化; α -氨基酸衍生物

Asymmetric N—H Insertion Reaction of α -Diazoesters and Carbamates Co-catalyzed by Dirhodium Acetate, Sulfonic Acid and Chiral Sulfonamide Urea

Ni, Yi Guo, Xin Hu, Wenhao Liu, Shunying*

(Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, East China Normal University, Shanghai 200062)

Abstract The enantioselective N—H insertion of α -diazoesters and carbamates provides a potentially attractive approach to α -amino acid derivatives. Herein, a novel cooperative catalytic system of achiral dirhodium(II) acetates, chiral sulfonamide urea and achiral sulfonic acid was developed for asymmetric N—H insertion reactions. Prochiral ammonium ylide intermediates, generated *in situ* from α -diazoesters and carbamates initiated by dirhodium(II) acetate, underwent asymmetric protonation with a considerable enantioselectivity in the presence of chiral sulfonamide urea and achiral sulfonic acid as co-catalysts. The co-catalysts of chiral sulfonamide urea and achiral sulfonic acid were considered as a chiral proton shuttle assisting the asymmetric proton transfer process to control the enantioselectivity. This methodology provides an efficient and mild approach to α -amino acid derivatives in high yields (up to 84% yield) with moderate enantioselectivity (up to 77% ee).

Keywords N—H insertion; chiral sulfonamide urea; ammonium ylide; co-catalysts; α -amino acid derivatives

α -氨基酸是构成天然蛋白质的基本物质, 也是生物体中不可缺少的营养成分之一. 现有的 α -氨基酸衍生物合成方法大多通过发酵法^[1]得到. 这种方法最大缺陷是只能得到消旋体 α -氨基酸衍生物. 因此发展高效不对称方法合成光学纯 α -氨基酸衍生物在现代有机合成中具有重要意义^[2]. 现代有机合成中, 不对称 N—H 官能团化反应是一类高效构建手性新化学物质的方法^[3]. 其中,

α -重氮酯和胺类化合物的不对称 N—H 键插入反应是一类快速、高效构建 α -氨基酸衍生物的有效方法^[4], 因此如何发展 α -重氮酯参与的不对称 N—H 插入反应引起了化学工作者的广泛兴趣^[5].

重氮在过渡金属催化下, 形成金属卡宾, 与简单胺类化合物生成活泼中间体胺基叶立德^[6], 该中间体经过一步快速质子转移后, 得到 α -氨基酸酯衍生物, 其反应

* E-mail: sylu@sis.ecnu.edu.cn, Tel./Fax: 86-21-62221237.

Received October 31, 2013; revised November 25, 2013; published online November 28, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21125209), the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 12JC1403800) and the Minhang District Government in Shanghai.

国家杰出青年科学基金(No. 21125209)、上海市科委重点基础研究基金(No. 12JC1403800)及上海市闵行区高层次人才选拔人才计划资助项目.

简单、高效、快速,原料廉价易得.通过重氮参与的 N—H 插入反应合成 α -氨基酸衍生物两个关键问题——是 N—H 键的活化,二是反应中的立体选择性控制,特别是对映选择性控制.由于铵基叶立德非常活泼,其分子内的质子迁移极快,因而其立体选择性控制极具挑战性.1952 年 Yates 小组^[7]用铜催化剂分解重氮,实现了首例 N—H 插入反应,但反应未能实现对映选择性控制.1996 年 McKervey 课题组^[8]通过手性铑催化剂实现分子内的不对称 N—H 插入反应,取得了当时不对称 N—H 插入研究中最好的立体选择性控制结果(45% *ee*).之后 Saegusa^[9], Nicaud 和 Kagan 等^[10]对不对称 N—H 插入反应进行了不懈探索,但一直进展不大,只能实现中等偏低的选择性控制.直到 2007 年,周其林课题组^[11]报道了 CuCl 和螺环双噁唑啉配体催化的烷基重氮与芳胺的分子间不对称 N—H 插入反应,才首次实现了 N—H 插入反应的高对映选择性控制.不久, Fu 小组^[12]报道了 Cu(I)-手性联吡啶络合物催化的芳基重氮酯和氨基甲酸酯的分子间不对称 N—H 插入反应,同样获得了很高的对映选择性控制.

2010 年, Jacobsen 课题组^[13]报道了非手性磺酸和手性亚磺酰胺基脒共催化的杂 4+2 环加成反应.他们提出,非手性磺酸和手性亚磺酰胺基脒-通过氢键络合并发生电荷分离形成手性双功能酸-碱催化剂,该中间体再与亚胺的 C, N 原子作用从而控制反应的立体选择性.次年,他们又报道了非手性磺酸和手性亚磺酰胺基脒催化的烯醇硅醚的不对称质子化反应^[14].2011 年,周其林课题组^[15]又通过金属铑和手性螺环磷酸共催化研究了芳香酰胺或氨基甲酸苄酯与重氮化合物的不对称 N—H 插入反应,提出手性磷酸作为“手性质子梭”通过氢键作用催化质子迁移.最近几年,我们课题组^[16]发现金属催化重氮分解产生的铵基叶立德在发生质子迁移之前能被一系列亲电试剂捕捉,并在手性磷酸共催化下实现了反应的高立体选择性控制.手性亚磺酰胺基脒和非手性磺酸作为一类重要氢键给体,在不对称有机催化中具有广泛而重要的应用^[17],但未有文献报道手性亚磺酰胺基脒、非手性磺酸和过渡金属作为共催化剂催化重氮参与的 N—H 不对称插入反应.在此基础上,我们设想作为氢键给体的手性亚磺酰胺基脒和非手性磺酸在铵基叶立德的质子转移过程中也可能作为“手性质子梭”实现立体选择性控制,从而构建不对称 N—H 插入反应合成重要生物活性物质 α -氨基酸衍生物.在此,我们采用酰胺作为 N—H 插入反应研究的底物,由此得到产物中的酰胺键易于通过水解去保护而更易于得到氨基游离的 α -氨基酸衍生物,从而在生物活性应用和合成上更具有价值.

1 结果与讨论

1.1 催化剂、溶剂以及温度对反应选择性的影响

首先,在 25 °C 条件下,以甲苯为溶剂,苯基重氮甲酯(**1a**)、苯甲酰胺(**2a**)为反应底物,在常用重氮分解试剂醋酸铑催化下考察不同立体构型脒 **4a** 和 **4b** 分别作为共催化剂对反应的立体选择性控制.实验结果显示催化剂 **4a** 比 **4b** 催化效果好,在室温条件下 **4a** 催化该反应以 75% 产率和 73% *ee* 值得到 *S* 构型的 N—H 插入产物 **3a**(表 1, Entries 1, 2).考虑到反应过程中 H₂O 与酰胺的竞争反应^[18],我们添加了分子筛以抑制 H₂O 参与的副反应.同时,考虑到可能的质子迁移反应机理,我们首先对酸添加剂进行了探索,发现无酸添加剂而其它反应条件相同时,得到 *S* 型 N—H 插入反应产物的产率略有提高(86%),但对映选择性明显下降至 49%(表 1, Entry 3).我们进一步对酸添加剂进行筛选,发现酸性较强的邻硝基苯磺酸(NBSA)效果较好,能获得 73% *ee* 值(表 1, Entry 1),对甲基苯磺酸(TsOH)能获得 47% *ee* 值(表 1, Entry 4),而苯甲酸(BzOH)和 *D*-(−)樟脑磺酸[CAS(−)]不仅使产物产率明显下降,且无对映选择性(表 1, Entry 1 vs. Entries 5, 6).这可能是由于 NBSA 的酸性较强有利于反应过程中的质子迁移.作为对照研究,我们发现当无手性脒 **4a** 存在时, NBSA 同样可以较高产率生成 N—H 插入产物(83%),但无对映选择性(表 1, Entry 7),这说明手性脒催化剂 **4a** 在不对称质子迁移过程中起到关键手性控制作用.

我们对系列金属催化剂进行了筛选(表 1, Entries 8~17). Rh₂(TPA)₄ 和金属钯催化剂给出中等收率(68%~75%)和对映选择性(47%~73% *ee*, 表 1, Entries 8~11).而文献中报道用于重氮化合物催化分解的金属铜催化剂 Cu(OTf)₂, Cu(CH₃CN)PF₆, Cu(hfacac)₂, 银催化剂 AgOTf, AgSbF₆ 以及金催化剂 AuCl 在此反应中给出的 N—H 插入反应收率极低(<13%, 表 1, Entries 12~17),实验观察到这些金属催化剂在该反应中不能有效分解苯基重氮甲酯^[19].

因此我们选择以醋酸铑为分解重氮的金属催化剂进一步考察了溶剂对反应选择性的影响.实验结果显示甲苯比二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、三氯甲烷以及丙酮表现出更好的对映选择性控制(表 1, Entry 1 vs. Entries 18~22).我们也对反应温度进行了筛选(表 1, Entries 23~26).实验结果显示无论是升高或降低反应温度对反应的立体选择性控制影响不大(71%~77%),但降低反应温度则明显降低反应产率(Entries 23~25),升高反应温度则对反应产率影响不大(Entry 26).

表 1 反应条件筛选^a

Table 1 Initial screening of the reaction condition

Entry	Urea	[M] (2 mol%)	T/°C	Solvent	Acid (10 mol%)	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	NBSA	84	73
2	4b	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	NBSA	81	30
3	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	—	86	49
4	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	TsOH	69	47
5	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	BzOH	71	0
6	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	CAS(-)	65	0
7	—	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	NBSA	83	0
8	4a	Rh ₂ (TPA) ₄	r.t.	Toluene	NBSA	75	73
9	4a	[Pd(η ³ -C ₃ H ₅)Cl] ₂	r.t.	Toluene	NBSA	71	73
10	4a	Pd ₂ (OAc) ₄	r.t.	Toluene	NBSA	75	63
11	4a	PdCl ₂	r.t.	Toluene	NBSA	68	47
12	4a	Cu(OTf) ₂	r.t.	Toluene	NBSA	<5%	ND ^d
13	4a	Cu(CH ₃ CN)PF ₆	r.t.	Toluene	NBSA	<5%	ND
14	4a	Cu(hfacac) ₂ ^f	r.t.	Toluene	NBSA	<5%	ND
15	4a	AgOTf	r.t.	Toluene	NBSA	13	17
16	4a	AgSbF ₆	r.t.	Toluene	NBSA	<5%	ND
17	4a	AuCl	r.t.	Toluene	NBSA	<5%	ND
18	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	DCM	NBSA	60	38
19	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	DEC	NBSA	55	55
20	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	THF	NBSA	80	69
21	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	CHCl ₃	NBSA	84	63
22	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	r.t.	Acetone	NBSA	42	17
23	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	0	Toluene	NBSA	65	73
24	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	-20	Toluene	NBSA	20	77
25	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	-40	Toluene	NBSA	22	71
26	4a	Rh ₂ (OAc) ₄	40	Toluene	NBSA	80	77

^a 除非特别指出, 所有反应均以 0.03 mmol 1a 为标准, 且 1a : 2a = 1.5 : 1.0, 4 Å 分子筛添加量为 50 mg. ^b 收率为通过层析住得到的分离收率. ^c 通过 HPLC 得到. ^d 无收率. ^f Cu(hfacac)₂ 为六氟乙酰丙酮.

1.2 底物普适性研究

在上述优化的反应条件下, 我们考察了反应底物普适性, 实验结果见表 2. 在醋酸铑、手性亚磺酰氨基脲和非手性磺酸的共催化下, 我们发现不同类型酰胺底物对反应的影响很大(表 2, Entries 1~4). 苯甲酰胺与芳基重氮甲酯的不对称 N—H 插入反应能获得 84% 的收率和 73% ee 值(表 2, Entry 1). 当采用苄甲酰胺时, 反应产率降至 37%, 同时对映选择性也明显下降(44% ee, 表 2,

Entry 2). 而当用 BocNH₂ 和 TsNH₂ 时, 反应产率分别降至 46% 和 32%, 并且无对映选择性(表 2, Entries 3, 4). 这可能是由于苯甲酰胺和苄甲酰胺上的苯环与催化剂中的苯环存在 π - π 作用有利于催化剂和叶立德中间体靠近, 从而有利于分子间的质子迁移. 重氮苯环的取代基电子效应对反应的收率和对映选择性都有一定影响(表 2, Entries 5~9). 随着苯环上取代基电子效应逐渐增强, 产物的收率和 ee 值均逐渐降低(表 2, Entries 5~7). 当苯

表 2 反应条件筛选

Table 2 Substrate scope for the enantioselective N—H insertion reaction^a

Entry	R ¹ /R ²	R ³	Product	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	C ₆ H ₅ /Me (1a)	PhCO	3a	84	73
2	C ₆ H ₅ /Me (1a)	Cbz	3b	37	44
3	C ₆ H ₅ /Me (1a)	Boc	3c	46	0
4	C ₆ H ₅ /Me (1a)	Ts	3d	32	0
5	4-FC ₆ H ₅ /Me (1b)	PhCO	3e	67	71
6	4-ClC ₆ H ₅ /Me (1c)	PhCO	3f	64	64
7	4-BrC ₆ H ₅ /Me (1d)	PhCO	3g	53	60
8	4-OMeC ₆ H ₅ /Me (1e)	PhCO	3h	65	71
9	2-OMeC ₆ H ₅ /Me (1f)	PhCO	3i	60	77
10	C ₆ H ₅ /Obn (1g)	PhCO	3j	71	56

^a除非特别指出,所有反应均以 0.03 mmol **1a** 为标准,且 **1a**:**2a**=1.5:1.0, 4 Å 分子筛添加量为 50 mg. ^b收率为通过柱层析得到的分离收率. ^c通过 HPLC 得到.

环上有供电子取代基时,产物的收率也有所降低,但对映选择性则有所提高(表 2, Entries 8, 9). 当重氮中甲酯换成苯酯后,产物的收率和 *ee* 值都有所下降(表 2, Entry 10),这可能是由于位阻增大的原因.

根据上述实验结果,该反应的可能机理如下(图 1):重氮化合物在金属铑催化下形成金属卡宾,该金属卡宾与酰胺形成活泼胺基叶立德. 手性亚磺酰胺基脒在反应过程中起到“手性质子梭”作用,在非手性磺酸的辅助下,实现了活泼胺基叶立德中质子的立体选择性迁移,

成功发生不对称 N—H 插入反应生成 α -氨基酸衍生物.

2 结论

本文发展了新型非手性铑、手性亚磺酰胺基脒和非手性磺酸共催化体系,实现了 α -重氮酯对苯甲酰胺的 N—H 不对称插入反应,以中等偏上的产率(最高 84%)和较好的对映选择性(最高可达到 77% *ee*)合成了具有重要生物活性的 α -氨基酸衍生物. 对照实验表明手性亚磺酰胺基脒和非手性磺酸催化剂作为“手性质子梭”协助金属醋酸铑催化重氮形成的胺基叶立德发生立体选择性质子迁移. 本研究为不对称 N—H 官能化反应提供了一类新型共催化策略,也为 α -氨基酸衍生物的高效不对称合成提供了一种新方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 用 Bruker-400 型核磁共振仪测定, TMS 为内标; 高分辨质谱 HRMS (ESI) 由 Bruker Bio TOF IIIQ 型质谱仪或 IonSpec FT-ICR 型质谱仪测定. 蠕动泵是河北兰格公司生产的 TS2-60 型双泵蠕动泵. 液相分析仪由大连依利特分析仪器有限公司提供. 所有实验药品均为市售分析纯试剂, 购于上海国药集团. 1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、氯仿、甲苯、二氯乙烷溶液反应前用氢化钙进行重蒸处理. 手性脒根据文献[20]制备.

3.2 实验方法

在干燥条件下于一定温度下将 0.2 mmol 酰胺, 3 mg 的醋酸铑, 50 mg 的分子筛, 0.02 mmol 质子酸和 0.02

图 1 可能的反应机理示意图
Figure 1 A possible mechanism

mmol 的脲催化剂溶于 1 mL 无水溶剂中. 用蠕动泵向上述混合反应液的密闭反应瓶中缓慢注射 50 mg 的重氮无水甲苯溶液(0.5 mL). 注射完毕后反应液继续搅拌 10 min, 待重氮分解完后, 于零度下加入三乙胺淬灭反应. 粗产品用层析柱分离得到纯净的目标产物[淋洗液: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚}, 60\sim90\text{ }^{\circ}\text{C})=10:1$]. 对映选择性 ee 值由手性 HPLC 测定[AI 手性柱子, 流动相: $V(\text{乙醇}):V(\text{正己烷})=1:10$]. 所合成化合物的结构由 ^1H NMR, ^{13}C NMR, 旋光度数据与文献[21]数据进行比较后确定绝对构型.

References

- [1] (a) Dandekar, T.; Schuster, S.; Snel, B.; Huynen, M.; Bork, P. *Biochemistry* **1999**, *343*, 115.
(b) Ronimus, R. S.; Morgan, H. W. *Archaea* **2003**, *1*, 199.
- [2] Yudin, A. K. *Catalyzed Carbon-Heteroatom Bond Formation*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [3] (a) Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161.
(b) Pavlyuk, O.; Teller, H.; McMills, M. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2716.
(c) Shi, B.; Blake, A. J.; Lewis, W.; Campbell, B. I.; Judkins, B. D.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 152.
(d) Xu, Q.; Zhao, C.; Zhou, Y.; Yin, S.; Han, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1761 (in Chinese).
(徐清, 赵长秋, 周永波, 尹双凤, 韩立彪, 有机化学, **2012**, *32*, 1761.)
(e) Xie, Y.; Song, R.; Xiang, J.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1555 (in Chinese).
(谢叶香, 宋仁杰, 向建南, 李金恒, 有机化学, **2012**, *32*, 1555.)
(f) Liu, Y.; Wang, Z.; Ding, K.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1464 (in Chinese).
(刘龔, 王正, 丁奎岭, 化学学报, **2012**, *70*, 1464.)
(g) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.)
- [4] (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**, Chapter 8.
(b) Zhang, Z.-H.; Wang, J.-B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
- [5] (a) Moody, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9148.
(b) Sonia S, S.; Anita, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8798.
(c) Elliott, J. D.; Lin, X.-C.; Ren, F.; Xiang, J.-N.; Yang, Ting; Zhuang, H.; Liu, L.-H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4159.
- [6] (a) Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094.
(b) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Claxton, E. *J. Chem. Soc.* **1990**, 46.
(c) West, F. G.; Naidu, B. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1177.
- [7] Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5376.
- [8] Garca, C. F.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Chem. Commun.* **1996**, 1465
- [9] Saegusa, T.; Y. Ito, S.; Kobayashi, K.; Hirota, T.; Shimizu. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6131.
- [10] Nicoud, J. F.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2065.
- [11] Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
- [12] Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.
- [13] Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.
- [14] Beck, E. M.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4260.
- [15] Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1.
- [16] Guo, X.; Hu, W.-H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *46*, 2427.
- [17] Saito, H.; Morita, D.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6662.
- [18] Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 546.
- [19] Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12066.
- [20] Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *119*, 1337.
- [21] Katritzky, A. R.; Fedoseyenko, D.; Kima, M. S.; Steel, P. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 51.

(Lu, Y.)