配体促进钴催化的烯烃自由基型氢胺化反应

刘冰雪 刘 强*

(清华大学化学系 基础分子科学中心 北京 100084)

Ligand-Promoted Cobalt-Catalyzed Radical Hydroamination of Alkenes

Liu, Bingxue Liu, Qiang*

(Center of Basic Molecular Science, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)

胺及其衍生物普遍存在于药物、天然产物和功能材料分子中, 因此从简单易得的原料出发高效合成胺类化合物长期以来都是有机化学领域的重要研究方向. 其中, 烯烃的氢胺化反应是合成含氮分子最为直接和有效的方法之一^[1~3], 一直受到研究者的广泛关注. 在传统的烯烃活化策略中, 烯烃迁移插入 M—H 形成烷基金属中间体是反应选择性控制的关键步骤, 存在难以控制化学、区域、立体选择性的多重挑战(Scheme 1a), 特别是无螯合基团参与、非活化烯烃的高选择性分子间氢胺化反应依然是难以实现的.

(a) Transition-metal-catalyzed hydroamination of alkenes

(b) Metal-catalyzed alkene radical hydroamination via HAT

(c) Ligand-promoted metal-catalyzed alkene radical hydroamination via HAT

图式 1 金属催化的烯烃氢胺化反应策略

Scheme 1 Strategies for metal-catalyzed alkenes hydroamination

金属催化的氢原子转移反应(HAT)通过稳定自由基中间体的生成, 表现出优异的 Markovnikov 区域选择性

和化学选择性^[4,5](Scheme 1b), 然而, 由于反应生成高活性的自由基中间体, 导致反应过程立体选择性控制更加困难, 同时, 缺乏合适的手性配体使得实现不对称的烯烃自由基型氢胺化反应具有很大的挑战性. 因此, 发展一种高效的手性配体是解决上述问题的关键(Scheme 1c).

浙江大学化学系陆展课题组之前成功发展了一系列非对称三齿含氮(UNT)手性配体, 实现了非活化烯烃的不对称氢化^[6]、硼氢化^[7]、硅氢化^[8]等氢官能团化反应. 在此基础上, 他们进一步发展了 UNT 型配体, 该类配体可以很好地促进钴催化的烯烃自由基型氢胺化反应. 该反应表现出优异的底物实用性, 实现了非活化末端烯烃的高选择性分子间氢胺化反应(Scheme 2). 随后他们进一步发展了手性 UNT 配体, 首次实现了简单末端烯烃的自由基不对称氢胺化反应^[9], 最高 *ee* 值可达 85%. 由于多数产物为固体, 所以可以通过一步重结晶过程方便地将产物的对映体纯度提高到 95%以上. 值得一提的是, 该方法可以成功地应用于大宗化工原料 1-丁烯的不对称氢胺化反应, 有效地制备重要合成中间体手性 2-丁胺.

此外, 作者也开展了相关的合成应用研究, 成功将该方法用于氯苄雷司、(+/-)-芬地林、(+/-)-NPS、(*S,R*)或(*R,R*)-拉贝洛尔^[10]等药物分子的高效合成(Scheme 3). 通过自由基捕获和自由基钟等机理研究实验, 表明反应经历了一个氢原子转移(HAT)形成烷基自由基中间体的过程. 具体可能的反应机理如 Scheme 4 所示.

综上所述, 陆展课题组发展了一类高效的 UNT 型

* Corresponding author. E-mail: qiang_liu@mail.tsinghua.edu.cn. Published online February 26, 2020.

图式 2 钴催化的烯烃氢胺化反应

Scheme 2 Cobalt-catalyzed hydroamination of alkenes

图式 3 药物分子的合成

Scheme 3 Synthesis of drug molecules

图式 4 可能的机理

Scheme 4 Proposed mechanism

配体, 首次实现了非活化末端烯烃的自由基型不对称分子间氢胺化反应。该反应官能团兼容性强, 并具有优异的 Markovnikov 区域选择性和立体选择性。因此, 本工作为解决了解决了烯烃氢胺化反应领域的难题提供了一种新策略, 极大地促进了非活化烯烃氢胺化反应的发展。

References

- [1] Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10830.
- [2] Zhu, S.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15746.
- [3] Yang, Y.; Shi, S.-L.; Niu, D.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2015**, 349, 62.
- [4] Gui, J.; Pan, C.-M.; Jin, Y.; Qin, T.; Lo, J. C.; Lee, B. J.; Spergel, S. H.; Mertzman, M. E.; Pitts, W. J.; La Cruz, T. E.; Schmidt, M. A.; Darvatkar, N.; Natarajan, S. R.; Baran, P. S. *Science* **2015**, 348, 886.
- [5] Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8912.
- [6] Chen, J.; Chen, C.; Ji, C.; Lu, Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1594.
- [7] Chen, X.; Cheng, Z.; Guo, J.; Lu, Z. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3939.
- [8] Cheng, B.; Liu, W.; Lu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5014.
- [9] Shen, X.; Chen, X.; Chen, J.; Sun, Y.; Cheng, Z.; Lu, Z. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 783.
- [10] O'Reilly, M. E.; Dutta, S.; Veige, A. S. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8105.

(Cheng, F.)