钌催化的直接不对称还原胺化合成手性二芳基甲胺与大位阻胺

黄海洲 常明欣*

(西北农林科技大学化学与药学院 陕西杨凌 712100)

Ruthenium-Catalyzed Direct Asymmetric Reductive Amination for the Synthesis of Chiral Diarylmethylamines and Sterically Hindered Amines

Huang, Haizhou Chang, Mingxin*

(College of Chemistry & Pharmacy, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100)

手性二芳基甲胺和大位阻胺是天然产物、药物和生物活性化合物的重要砌块^[1],也是手性配体的合成和催化剂设计中的关键要素^[2].其主要合成方法包括外消旋体的拆分,芳基金属或芳基硼试剂对亚胺的不对称加成^[3]和亚胺的不对称氢化^[4]等.对于氮上没有保护基团的手性二芳基甲胺的合成,因为氮对过渡金属的强配位能力而导致的抑制作用^[5,6],相应成功的不对称催化报道非常少见.汤文军团队^[7]利用大位阻的 Wingphos 实现了含硼化合物对非保护的芳基三氟甲基亚胺的不对称加成(Scheme 1a); Zhang 课题组^[8]使用 Ir/*N*-Me *N*-Bn Monophos 催化剂完成了非保护的二芳基亚胺的不对称氢化(Scheme 1b).

图式 1 氮上无保护的二芳基甲胺的合成方法

Scheme 1 Synthesis of *N*-unprotected chiral diaryl methamine

最近,南方科技大学张绪穆和殷勤团队^[9]以铵盐为胺源,氢气作为还原剂, Ru-Segphos 络合物作为手性催化剂,成功实现了二芳基酮和大位阻芳香酮的不对称还原胺化反应,以制备手性二芳基甲胺和大位阻芳香胺(Scheme 1c).作者通过在酮底物中引入邻位羟基基团以

活化羰基,加速亚胺生成,其与亚胺形成分子内氢键以稳定亚胺中间体;同时,羟基上的氢、路易斯酸钛酸四异丙酯(Ti(Oi-Pr)₄)中的钛会与氮原子形成配位键,促使单一 *E* 构型的亚胺生成,从而解决二芳基酮或大位阻酮在不对称还原胺化(ARA)反应中亚胺的生成和对映选择性控制的难题(Scheme 2).

图式 2 底物引入邻羟基与亚胺形成氢键或配位键

Scheme 2 *ortho*-Hydroxy-substituted substrate to form hydrogen bonds or coordination bonds with imines

作者通过尝试各种酸添加剂,最终确定以路易斯酸 Ti(Oi-Pr)₄ 为添加剂,甲醇(MeOH)为溶剂,手性配体采用轴手性双膦配体(*S*)-SegPhos.该反应具有较好的底物普适性,在邻羟基苯基芳基酮底物进行扩展的研究中(Scheme 3),产物的对映选择性不受芳基取代供电子性质(Me、MeO 等)或者吸电子性质(F、Cl、Br、CF₃ 等)的影响,杂芳基底物也能与反应体系兼容;产率方面则受取代基电子效应的影响,普遍来说具有吸电子取代基产物的产率低于具有供电子取代基产物的产率.大位阻

* Corresponding author. E-mail: mxchang@nwsuaf.edu.cn. Published online May 9, 2020.

单芳基酮的底物扩展时, 如含苄基、2-异丁基、异丙基、环己基、叔丁基和金刚烷基的底物均能获得相应的氨基苄基酚产物。此外, 该反应在不对称控制方面表现十分突出, 可区分两个均含邻位取代基的芳基。

Diarylmethylamines

Sterically hindered amines

图式 3 底物范围

Scheme 3 Substrate scope

为进一步证明该反应的实用性, 作者也对产物进行了相关的修饰(Scheme 4), 如产物中羟基的去除, 脱羟基后的产物 **2** 可作为合成左西替利嗪(levocetirizine)的关键手性中间体。作为多种生物活性分子和天然生物碱中的结构单元的 NH 异吲哚啉酮 **4**, 可通过化合物 **3** 经羰基化、分子内酰胺化、*N*-Boc 脱保护三步反应获得。作者也将产物应用于手性配体的合成, 由化合物 **5** 与丙二酰亚胺二乙酯二盐酸盐缩合, 制备了一种新型的手性苯并恶嗪骨架配体 **6**。

总之, 张绪穆和殷勤团队通过在底物上引入邻羟基基团来形成氢键或配位键, 成功实现了邻羟基取代的二芳基和大位阻酮的直接不对称胺化还原反应。此外, 克级实验、手性药物左西替利嗪中间体、异吲哚啉酮化合物以及新型苯并恶嗪配体的合成, 进一步证明了该方法的实用性。为手性二芳基甲胺和大位阻胺的高效合成提

图式 4 该反应的在药物和配体合成中应用

Scheme 4 Application of the reaction in drugs and ligands synthesis

供了新途径。

References

- [1] Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857.
- [2] Zhang, Z.-M.; Chen, P.; Li, W.; Niu, Y.; Zhao, X.-L.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4350.
- [3] Chen, D.; Xu, M.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1589 (in Chinese). (陈雕, 徐明华, 有机化学, **2017**, *37*, 1589.)
- [4] Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [5] Nugent, T. C. *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [6] Li, W.; Zhang, X. In *Topics in Current Chemistry*, Vol. 343, Springer, Berlin, **2014**.
- [7] Zhu, J.; Huang, L.; Dong, W.; Li, N.; Yu, X.; Deng, W.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16119.
- [8] Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124.
- [9] Hu, L.; Zhang, Y.; Zhang, Q.; Yin, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5321.

(Cheng, F.)