

手性磷酸催化不对称芳烃碳氢键氨基化反应

彭磊 闫海龙*

(重庆大学药学院 重庆 400030)

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Atroposelective C—H
Amination of Arenes

Peng, Lei Yan, Hailong*

(School of Pharmaceutical Sciences, Chongqing University, Chongqing 400030)

芳基咪唑骨架广泛存在于天然产物和有机发光二极管材料中^[1]。芳烃的碳氢键氨基化反应被公认为是合成该类化合物最有效的方法之一。传统的合成方法涉及到过渡金属催化,大多受到底物的限制以及需要外加氧化剂的困扰。而有机小分子催化构建 *N*-芳基咪唑轴手性化合物至今无相关文献报道。作者首次报道了手性磷酸催化芳烃碳氢键氨基化反应,得到轴手性的 *N*-芳基咪唑类化合物。该反应对底物的耐受性较好,以较高的产率和立体选择性得到目标产物。

近年来具有高三重态能量和竞争性孔输运能力的 *N*-芳基咪唑骨架,在有机发光二极管材料中得到了较为广泛的应用(Scheme 1A)^[2]。常规过渡金属催化的 *N*-芳基化反应(如 Ullmann、Buchwald-Hartwig 和 Chan-Lam-Evans 偶联反应)已成为构建 C—N 键必要的手段(Scheme 1B)^[3]。但是芳烃底物的预官能团化和副产物的产生极大地限制了该类反应在实际中的应用。为了克服这些缺点,研究人员通过使用高价碘^[4]、过渡金属^[5]、光催化^[6]和电催化^[7]实现了芳烃的氧化胺化(Scheme 1C)。尽管上述研究已取得一定成果,但底物的局限性仍限制了它们的应用,而且其苛刻的反应条件不利于实现对映选择性的控制。与此同时,由于芳环的低活性和有机小分子催化模式的限制,目前关于不对称有机催化芳烃碳氢键氨基化的反应仍无相关报道。

最近,南方科技大学化学系谭斌课题组报道了其发展的偶氮苯基化合物和咪唑衍生物在手性磷酸催化作用下通过芳烃碳氢键氨基化反应得到了高对映选择性的轴手性 *N*-芳基咪唑类化合物^[8],成功地实现了有机小分子催化的不对称芳烃碳氢键氨基化反应(Scheme 2)。

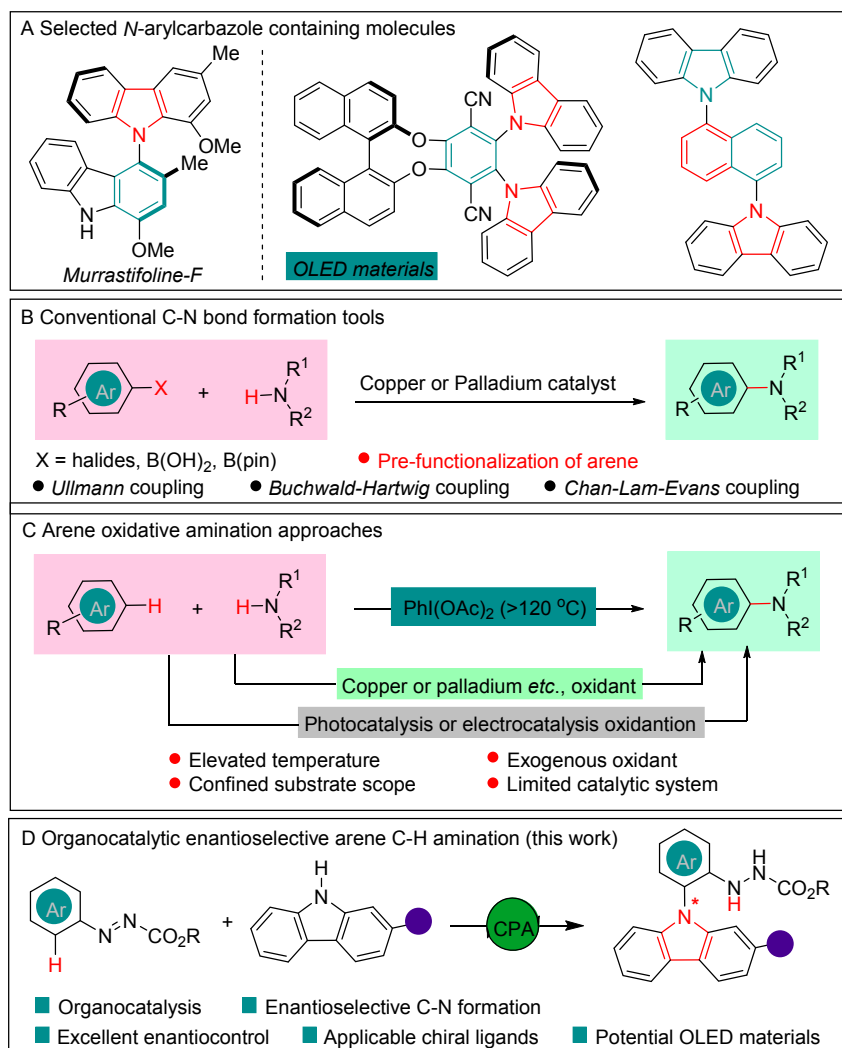
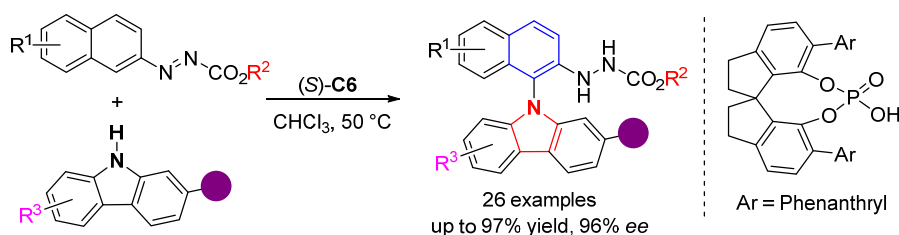
作者在通过一系列的反应条件筛选后得到了最优的反应条件,接着对底物的普适性进行了考察。首先他们对 R^2 取代基进行了考察(Scheme 2)。作者首先将甲基换成了乙基、异丙基、叔丁基或苄基,结果发现反应的产率和立体选择性变化不大(>90% ee)。接着研究人员将 R^2 取代基定为甲基,对 R^1 进行了考察,实验结果表明,该反应对 R^1 取代基的变化具有良好的耐受性。最后作者对咪唑底物上的取代基进行了考察,结果发现其电性的变化对反应结果也没有太大的影响。

作者在考察完咪唑类化合物的反应情况后,决定将咪唑换成吡啶,进一步考察该反应对底物的普适性(Scheme 3)。首先作者对吡啶和蔡环取代基进行了考察,结果发现取代基的变化对反应产率影响较大(46%~61%),得到的产物立体选择性较好(92%~96%)。接着在蔡环 C3 位引入甲基,得到了令人满意的实验结果(up to 93% yield, >99% ee)。

此外,作者还研究了该反应的合成应用性:首先,对手性 *N*-芳基咪唑类化合物 **3a** 进行了克级不对称催化合成(Scheme 4A);其次,通过一系列的转化,合成了潜在的手性催化剂 **7** 和手性配体 **10**。接着将 **7** 和 **10** 应用到两种不同的不对称加成反应中,得到了相应的加成产物 **13** 和 **16** (Scheme 4B)。此外作者还合成了一系列双轴的 *N*-芳基手性化合物(90%~98% ee),并希望将其应用到有机发光二极管材料中去。

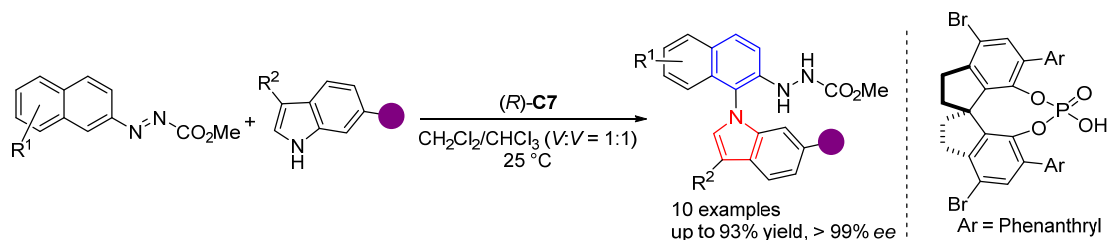
总之,上述工作是基于偶氮苯和咪唑底物在手性磷酸催化下发生不对称芳烃碳氢键氨基化反应,以优异的产率和对映选择性实现了手性 *N*-芳基咪唑类化合物的不对称催化合成。此外,吡啶底物也适用于该类转化,

* Corresponding author. E-mail: yhl198151@cqu.edu.cn. Published online May 28, 2020.

图式 1 *N*-芳基咔唑类化合物的重要性和构建 *N*-芳基化合物的方法Scheme 1 Significance of *N*-arylcarbazole, and C—N bond formation approaches to access *N*-aryl structures

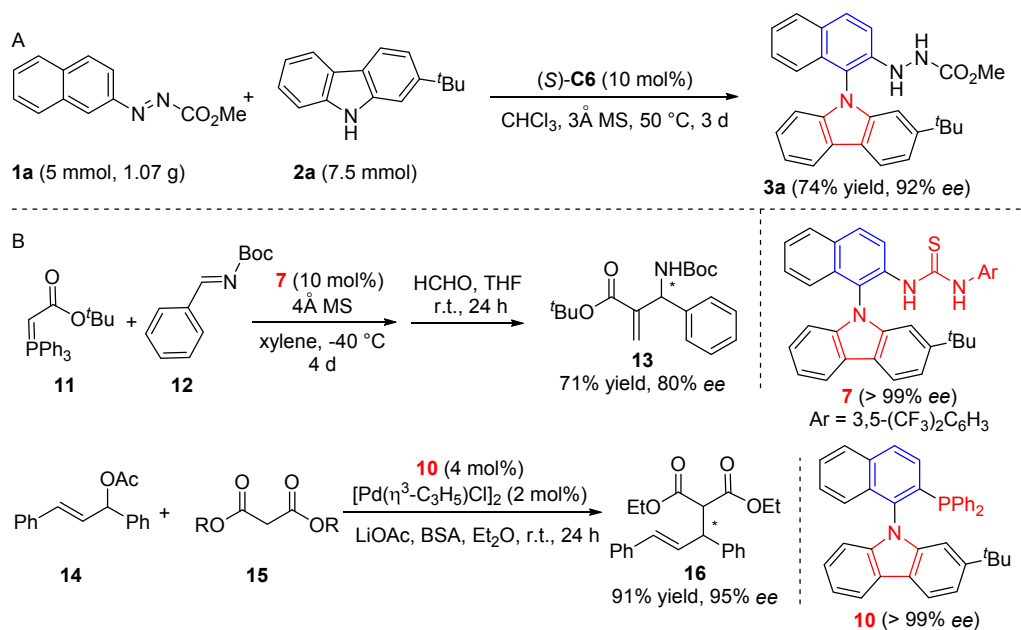
图式 2 咔唑类亲核试剂参与的不对称碳氢键氨基化反应(催化剂量为 10 mol%)

Scheme 2 Generality of the enantioselective arene C—H amination with carbazole nucleophiles



图式 3 吲哚类亲核试剂参与的不对称碳氢键氨基化反应(催化剂量为 10 mol%)

Scheme 3 Generality of the atroposelective arene C—H amination with indole nucleophiles



图式 4 克级合成和合成应用
Scheme 4 Gram-scale synthesis and synthetic application

以高光学纯度获得 *N*-芳基手性轴的产物。该反应实现了首例有机小分子催化的不对称芳烃碳氢键氨基化反应；而且，它还为手性 *N*-芳基类化合物的合成提供了新思路，也丰富充实了 *N*-芳基类化合物库，为具有重要药理活性的化合物的发现及有机发光二极管材料合成奠定基础。

References

- [1] Horton, D. A.; Bourne, G.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- [2] Strohriegel, P. J.; Grazulevicius, V. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1439.
- [3] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
- [4] Kim, H.-J.; Kim, J.; Cho, S.-H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16382.
- [5] Tran, L. D.; Roane, J.; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6043.
- [6] Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. *Science* **2015**, *349*, 1326.
- [7] Sauermann, N.; Mei, R.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5090.
- [8] Xia, W.; An, Q.-J.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Wang, Y.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6775.

(Sun, H.)