铜催化外消旋叔碳立体中心的分子内对映汇聚式 C(sp³)—H 键胺化反应

柴 卓*

(安徽师范大学化学与材料科学学院 芜湖 241002)

Copper-Catalyzed Intramolecular Enantioconvergent Amination of C(sp³)—H Bond of Racemic Tertiary Carbon Stereocenter

Chai, Zhuo*

(College of Chemistry & Materials Science, Anhui Normal University, Wuhu 241002)

烷基碳氢键是有机化合物中最为广泛存在的一类化学键,其直接对映选择性功能化反应具有原子经济性及步骤简洁性等特点,是构建各种手性碳中心的理想方法之一^[1]。近年来,以过渡金属催化的不对称碳氢键活化^[2],以及高价金属氧化物、金属卡宾或氮宾参与的不对称碳氢键插入反应^[3]等策略为代表的前手性碳氢键的不对称官能化反应得到了较快发展。然而,这些已发展的方法在反应机制上的一些特点使得其在应用于外消旋叔碳中心的 C(sp³)—H 键的活化时面临一个关键性的问题:部分或完全的手性保持。目前,该类方法只实现了外消旋叔碳中心的 C(sp³)—H 键的动力学拆分或对映专一性功能化反应,而如何实现此类碳氢键的对映汇聚式官能团化则是该领域研究中一个具有很大挑战性的课题(Scheme 1a)。最近,Arnold 等^[4]利用酶催化首次实现了外消旋叔碳中心碳氢键的分子内立体汇聚式胺化反应,但是底物应用范围比较有限。

近年来,南方科技大学化学系刘心元课题组致力于基于铜/手性抗衡离子或阴离子配体的单电子转移催化体系的发展研究,实现了一系列自由基参与的不对称催化反应^[5-6]。在前期工作的基础上^[5-7],该研究团队认为利用自由基快速攫氢(HAA)可以形成前手性的三级碳自由基,后者再结合不对称铜催化可以实现外消旋叔碳中心 C(sp³)—H 键的对映汇聚式官能团化。近日,利用上述策略,该研究团队以铜/手性磷酸(CPA)作为单电子转移催化剂,利用外消旋的酮类化合物与磺酰肼缩合,通过中间体 **Int** 成功实现了三级碳氢键的立体汇聚式不对称胺化反应,构建了一系列含有四取代手性碳中心的

二氢吡唑衍生物(Scheme 1b)^[8]。

(a) Challenge for enantioconvergent functionalization of tertiary aliphatic C—H with reported methods:

Key problem: partial or complete chirality retention

Suitable for enantioselective kinetic resolution/enantiospecific transformation

(b) Liu's work: catalytic enantioconvergent β -C(sp³)—H amination of racemic ketones

Key strategy: combining hydrogen atom abstraction (HAA) with Cu catalysis

图式 1 外消旋叔碳中心 C(sp³)—H 键的不对称催化功能化
Scheme 1 Catalytic asymmetric C(sp³)—H bond functionalization of racemic tertiary carbon center

* Corresponding author. E-mail: chaizhuo@ahnu.edu.cn. Published online August 6, 2020.

该反应的反应条件温和, 展现了优异的底物适用性 (>60 个实例) 和良好的官能团耐受性: 芳基酮、烷基酮以及多种官能团化的烷基支链底物都可以兼容, 并且可以应用于手性螺环骨架的构建, 实现了一系列不同结构 ([5,6]-和[5,7]-螺环) 及官能化(碳环、氧杂环、氮杂环和环己烯等) 手性螺环化合物的高效合成 (Scheme 2a)。此外, 该反应也可以直接从酮类底物出发, 利用两步“一锅法”的方式得到预期产物。反应产物经过多样性转化, 可以合成一系列含有四取代碳手性中心的多取代吡唑啉衍生物、手性 1,3-二胺以及手性双季碳环丙烷化合物, 显示了该反应具有很好的应用潜力 (Schemes 2b~2c)。

作者对反应机理进行了较为系统的实验探究, 并在此基础上提出了可能的反应历程: 首先是 Cu(I)/CPA 协同活化氧化剂产生高活性的叔丁氧自由基和手性二价铜物种, 接着叔丁氧自由基攫取键能较弱的 N—H 键生成氮自由基, 经分子内不可逆的 1,5-氢迁移得到前手性

的三级碳中心自由基物种, 随后结合了氮亲核试剂的手性二价铜捕捉该烷基自由基物种形成了中间体 **Int**, 最终实现了外消旋酮的三级碳氢键的对映汇聚式不对称胺化反应。其中, 一价铜/手性磷酸起到了自由基物种产生的引发剂和 C—N 键形成中的手性控制的双重作用。

刘心元团队利用一价铜/手性磷酸的协同催化体系, 巧妙地通过分子内氢迁移的方式, 将外消旋酮中的三级碳氢键转化为前手性的三级烷基自由基中间体, 后者在手性二价铜催化下以较慢的速度与氮亲核试剂成键, 成功地实现了三级碳氢键的高对映选择性立体汇聚式胺化反应。这一研究成果丰富了铜/手性抗衡离子或阴离子配体的单电子转移催化体系在自由基不对称化学中的应用, 也为发展新的不对称催化模式实现外消旋叔碳中心 C(sp³)—H 键的立体汇聚式官能化反应提供了新的研究思路。

图式 2 代表性产物及转化应用
Scheme 2 Representative products and synthetic applications

References

- [1] You, S.-L. *Asymmetric Functionalization of C—H Bonds*, The Royal Society of Chemistry, RSC, Cambridge, U. K., **2015**.
- [2] Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.
- [3] Davies, H. M. L.; Liao, K. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 347.
- [4] Yang, Y.; Cho, I.; Qi, X.; Liu, P.; Arnold, F. H. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 987.
- [5] Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170.
- [6] Dong, X.-Y.; Zhang, Y.-F.; Ma, C.-L.; Gu, Q.-S.; Wang, F.-L.; Li, Z.-L.; Jiang, S.-P.; Liu, X.-Y. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1158.
- [7] Ye, L.; Tian, Y.; Meng, X.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1129.
- [8] Yang, C.-J.; Zhang, C.; Gu, Q.-S.; Fang, J.-H.; Su, X.-L.; Ye, L.; Sun, Y.; Tian, Y.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 539.

(Li, L.)