钯/手性磷酸催化的硫代酰胺对映选择性的 β -C(sp³)-H 芳基化

周 兰 程鸿刚* 周强辉*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Pd/Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Enantioselective β -C(sp³)-H Arylation of Thiamides

Zhou, Lan Cheng, Honggang* Zhou, Qianghui*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

区域选择性以及对映选择性地实现脂肪族 C(sp³)-H 键的官能团化一直是有机化学领域的重大挑战^[1-2]。近年来, 导向基团辅助的过渡金属催化体系已成为实现脂肪族 C(sp³)-H 键活化的最直接有效的策略之一^[3-4]。由于硫原子对过渡金属具有较强的配位能力, 含硫基团已成为一种有效的导向基团, 广泛应用在过渡金属催化的选择性 C-H 键活化中^[5]。代表性工作包括余金权课题组^[6]发展的钯/手性磷酸(CPA)催化的硫代酰胺的对映选择性胺的 α -C(sp³)-H 芳基化反应; 龚流柱和张欣豪课题组^[7]合作发展的手性钯配合物与手性 Co(III)配合物阴离子协同催化的硫代酰胺的不对称 α -C(sp³)-H 芳基化反应; 以及 Glorius 课题组^[8]发展的铑/手性磷酸胺催化的叔丁基硫代酰胺导向的 1,2,3,4-四氢喹啉胺的不对称 α -芳基化反应。最近, Matsunaga 小组^[9]报道了钴/手性羧酸催化的硫代酰胺的对映选择性 C(sp³)-H 键酰胺化反应, 将 C(sp³)-H 键活化位点由以前的氮原子 α -位转移到酰基的 β -位。该方法高效地实现了硫代酰胺的不对称 β -C(sp³)-H 酰胺化, 但仅适用于酰基 α -位为三取代的底物。对于异丁硫代酰胺类底物, 由于需要对较小的 α -甲基和更小的 α 位的 C(sp³)-H 进行有效区分, 因此, 高区域选择性高对映选择性地实现该类底物的 β -C(sp³)-H 官能团化仍然是一个巨大的挑战(图 1)。

为实现这一挑战, 中国科学技术大学化学系龚流柱课题组与北京大学深圳研究生院张欣豪课题组合作^[10], 通过密度泛函理论(DFT)分别计算了这两种不同空间位阻环境的 C(sp³)-H 键的活化能垒。结果发现随着硫代酰胺 N-取代基位阻的增大(1a~1c), 氮 α -位置的 C-H 键活化势垒($\Delta G_N^\ddagger$)显著提高, 而硫代酰胺酰基 β -位置的

图 1 硫代酰胺导向的催化不对称 C(sp³)-H 活化
Figure 1 Catalytic asymmetric C(sp³)-H activation directed by thioamides

C-H 键活化势垒($\Delta G_s^\ddagger$)变化不大。因此, 作者推测具有大位阻的 *N,N*-二异丙胺基团的异丁硫代酰胺可以实现 Pd(II)催化的对映选择性 β -C(sp³)-H 官能团化反应 (Scheme 1)。

经过系统的条件筛选后, 作者发现在 Pd₂(dba)₃ 和 3,3'-9-蒎基取代的手性磷酸(CPA1)催化下, *N,N*-二异丙基异丁硫代酰胺能与一系列不同取代的芳基硼酸顺利反应, 以良好的收率和优秀的对映选择性生成手性的 β -芳基异丁硫代酰胺 (Scheme 2A)。在成功实现异丁基硫代酰胺对映选择性去对称化反应后, 作者随后开展了

* Corresponding authors. E-mail: hgcheng@whu.edu.cn; qhzhou@whu.edu.cn. Published online August 4, 2020.

图式1 密度泛函理论计算空间位阻对区域选择性的C—H键消除的影响

Scheme 1 DFT calculations for the steric effect on the regioselectivity of C(sp³)-H bond cleavage

图式2 硫代酰胺 β-C(sp³)-H 芳基化反应的底物范围

Scheme 2 Substrate scope of enantioselective β-C(sp³)-H arylation reactions of thioamides

图式3 立体控制模型

Scheme 3 Stereocontrol model

该反应对消旋的硫代酰胺底物的动力学拆分研究. 在对反应条件重新筛选后, 作者发现使用手性磷酸催化剂 CPA2 能取得较好的效果, 结构多样的硫代酰胺的动力学拆分均能顺利进行, 并以较高的对映选择性得到相应的产物并回收手性底物(Scheme 2B).

随后, 作者通过化学计量的分步实验, 高分辨质谱 (HRMS) 分析以及 DFT 计算, 对反应的高立体选择性控制进行了研究. 基于 HRMS 识别的中间体, 作者使用 DFT 计算对反应中两种过渡态的能量进行了比较. 他们发现, 产生(S)-产物的过渡态 TS1A_S 要比生成(R)-产物的过渡态 TS1A_R 的能量低 10.0 kJ/mol. 通过过渡态结构分析, 作者发现 TS1A_S 的二面角更大($\alpha_1 = -65.9^\circ$), 表明其处于交错的过渡状态(Scheme 3A). 而 TS1A_R 的对应二面角 α_2 仅为 -33.7° , 表明其存在更强的扭转应

变, 不利于(R)-产物的形成(Scheme 3B).

综上所述, 龚流柱和张欣豪课题组发展了 Pd/手性磷酸催化的硫代酰胺对映选择性的 β-C(sp³)-H 芳基化反应, 以良好的收率和优秀的对映选择性合成了手性的 β-芳基硫酰胺类化合物. 该研究为手性 β-芳基硫酰胺类化合物的高效合成提供了新途径.

References

- [1] He, J.; Wasa, M.; K. Chan, S.-L.; Shao, O.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
- [2] Chen, Z.; Rong, M.-Y.; Nie, J.; Zhu, X.-F.; Shi, B.-F.; Ma, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4921.
- [3] He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.

- [4] Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2018**, 359, eaao4798.
- [5] Cai, Z.-J.; Liu, C.-X.; Gu, Q.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1296.
- [6] Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 140.
- [7] Jiang, H.-J.; Zhong, X.-M.; Yu, J.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wu, Y.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1803.
- [8] Greb, S.; Klauck, F. J. R.; Kim, J. H.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 9950.
- [9] Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1153.
- [10] Jiang, H.-J.; Zhong, X.-M.; Liu, Z.-Y.; Geng, R.-L.; Li, Y.-Y.; Wu, Y.-D.; Zhang, X.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 12774.

(Li, L.)