新型手性 Quinim 配体促进的镍催化的非活化烯烃不对称 1,2-胺甲酰基-烷基双官能团化

何玉立 朱少林*

(南京大学化学化工学院 南京 210093)

Quinim Ligand-Enabled Ni-Catalyzed Asymmetric 1,2-Carbamoyl-Alkylation of Unactivated Alkenes

He, Yuli Zhu, Shaolin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093)

γ -内酰胺是药物分子和天然产物的一类重要核心骨架^[1], 其中常见的手性 α -烷基取代的 γ -内酰胺具有良好的生物活性(图 1). 该类化合物的手性合成传统上依赖于步骤繁琐的手性辅基策略, 近期张万斌^[2]和丁奎岭^[3]课题组分别报道了不对称氢化的策略构建其中一类 α -苄基取代的 γ -内酰胺, Cramer 课题组^[4]报道了镍催化的不对称氢胺甲酰策略构建其中一类 α -甲基取代的 γ -内酰胺, 然而通用的不对称催化策略到目前为止仍然没有实现.

华东理工大学化学与分子工程学院陈宜峰和曲景平团队^[5]致力于烯烃的双官能团化, 在他们课题组发展的系列镍催化羰基化反应基础上^[6], 通过新型手性配体

的理性设计, 发展一类全新的手性 Quinim 配体骨架, 从廉价易得的高烯丙胺衍生的胺酰氯出发, 通过镍催化还原偶联策略, 成功实现了烯烃不对称胺甲酰基-烷基双官能团化反应^[7], 从而实现了手性 α -烷基化的 γ -内酰胺骨架高效简洁的构建. 这也是首例通过镍催化不对称还原偶联的策略合成非苯并杂环的反应.

反应条件筛选过程中, 作者发现新设计合成的 8-手性咪唑啉取代的喹啉配体(Quinim)具有独特的反应效果, 可以显著地提高反应收率和对映选择性. 该反应具有优秀的官能团兼容性和底物普适性(Scheme 1). 值得一提的是, 对于药物中间体 **31** 产物, 百时美施贵宝(BMS)公司需要通过 Evans 辅基的策略以 6 步线性合成

图 1 含手性 α -烷基- γ -内酰胺骨架的代表性药物分子和天然产物

Figure 1 Representative α -alkylated γ -lactam in pharmaceuticals and natural products

* Corresponding author. E-mail: shaolinzhu@nju.edu.cn. Published online December 6, 2020.

图式 1 代表性的底物范围

Scheme 1 Representative substrates scope

步骤来实现^[8].

随后, 作者通过化学计量实验、自由基钟及自由基捕获等实验对反应机理进行了初步探索并提出了反应的可能机理(Scheme 2). 首先, 低价镍和胺酰氯依次发生氧化加成, 分子内迁移插入烯烃得到烷基镍中间体

C, 经锰粉还原、与烷基碘代物发生单电子转移(SET)过程得到中间体 E, 与生成的烷基自由基结合随后还原消除即得到目标产物.

总结来说, 陈宜峰、曲景平团队设计合成了全新手性双氮配体 Quinim, 实现了镍催化的高烯丙基胺酰氯

图式 2 假定的反应机理

Scheme 2 Tentative mechanism

与非活化烷基碘代物的高效不对称还原偶联合成手性 α -烷基化的 γ -内酰胺. 该反应具有很好的底物普适性, 为温和条件下非苯并杂环的构建提供了新的方法.

References

- [1] Caruano, J.; Muccioli, G. G.; Robiette, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10134.
- [2] Liu, X.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1901.
- [3] Liu, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1978.
- [4] Donets, P. A.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11772.
- [5] Zhang, C.; Wu, X.; Wang, C.; Zhang, C.; Qu, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6376.
- [6] Weng, Y.; Zhang, C.; Tang, Z.; Shrestha, M.; Huang, W.; Qu, J.; Chen, Y. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 392.
- [7] Wu, X.; Qu, J.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15654.
- [8] Marcin, L. R.; Good, A. C. *US 2007/0037868*, **2007**.

(Cheng, F.)