铱催化乙烯基叠氮和外消旋烯丙基碳酸酯的高对映选择性偶联反应

张辉 刘文博*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Highly Enantioselective Iridium-Catalyzed Coupling Reaction of Vinyl Azides and Racemic Allylic Carbonates

Zhang, Hui Liu, Wenbo*

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

金属铱催化的不对称烯丙基烷基化反应是一类构建手性中心最重要的方法之一^[1]。自从1997年铱催化的烯丙基化被首次发现以来^[2-3]，丙二酸酯、丙二腈等容易形成稳定的碳负离子的亲核试剂参与此类不对称烯丙基烷基化反应被陆续报道^[1]。但是对于一些简单的羧基化合物，由于会形成“硬”的不稳定的烯醇化物，反应时不能与烯丙基亲电试剂较好地匹配，是一类非常具有挑战性的亲核试剂。因此寻找这些“硬”亲核试剂的合适的替代物是解决该问题的有效策略之一。

酰胺和腈是有机合成中重要的合成砌块，在生物化

学和材料化学中应用广泛^[4]。然而使用酰胺或者腈直接作为亲核试剂的烯丙基烷基化反应具有很大的挑战性，这主要是因为它们 α 碳负离子“硬”的亲核性会导致副反应的发生^[5]。近日，四川师范大学化学与材料科学学院曹鹏课题组以 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和Carreira配体L1原位生成的金属铱络合物作为催化剂，在路易斯酸协同催化下，实现了烯基叠氮和外消旋的烯丙基碳酸酯的不对称亲核取代反应^[6](Scheme 1)。在该方法中，通过选择烯基叠氮的取代基，可以实现产物类型的精准调控：当使用 α -芳基烯基叠氮2时得到酰胺类产物；当使用

图式1 β -取代的 γ,δ -不饱和酰胺和 γ,δ -不饱和腈的代表性底物Scheme 1 Representative substrates of β -substituted γ,δ -unsaturated amides and γ,δ -unsaturated nitriles

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

α -(2-羟基异丙基)烯基叠氮 **4** 时生成乙腈类衍生物。该方法条件温和, 具有优秀的对映选择性和区域选择性, 底物的兼容性良好(Scheme 1)。

该方法的产物可以通过衍生化快速构建 2,3-二取代四氢吡咯、七元环内酰胺、3,4-二氢喹诺林酮等重要的合成砌块。作者还使用烯丙醇作为底物, 在铱和三氯化铟的作用下合成了化合物 **7**, 并通过氰基还原、双羟化以及分子内亲核取代反应, 以 >99% ee 合成了 GluN2B 抑制剂的重要中间体 **8** (Scheme 2)^[7-8]。

在一系列机理实验和前人工作的基础上^[9], 作者随后提出了可能的催化循环机理(Scheme 3)。在路易斯酸的作用下, Ir(I)络合物与碳酸酯氧化加成得到烯丙基 Ir(III)中间体 **I**。接着该中间体和烯基叠氮发生碳碳键偶联得到亚氨基重氮离子中间体 **II**。当烯基叠氮 α 位取代基为芳基时, **II** 发生 1,2-苯基迁移得到高活性的腈离子 **III**, 随即发生醇解(水解)得到酰胺类产品; 当烯基叠氮 α 位取代基为 2-羟基异丙基时, **II** 经过碎片化得到 β -取代的戊-4-烯腈类产品。

图式 2 BMS-986169 中间体的合成

Scheme 2 Synthesis of the intermediate of BMS-986169

综上所述, 曹鹏等利用烯基叠氮作为酰胺烯醇和乙腈碳负离子的替代物, 实现了形式上的金属铱催化的酰胺和乙腈的不对称烯丙基烷基化反应, 丰富了不对称烯丙基烷基化反应中亲核试剂的种类, 并通过产物的衍生化和对药物分子中间体的合成, 阐述了该方法的应用潜力。

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism

References

- [1] Cheng, Q.; Tu, H.-F.; Zheng, C.; Qu, J.-P.; Helmchen, G.; You, S.-L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1855.
- [2] Takeuchi, R.; Kashio, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 263.
- [3] Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8025.
- [4] Fleming, F. F.; Wang, Q. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035.
- [5] (a) Zhang, K.; Peng, Q.; Hou, X. L.; Wu, Y. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1741.
(b) Trost, B. M.; Michaelis, D. J.; Charpentier, J.; Xu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 204.
- [6] Han, M.; Yang, M.; Wu, R.; Li, Y.; Jia T.; Gao Y. J.; Ni H.-L.; Hu P.; Wang B.-Q.; Cao, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13398.
- [7] Marcin, L. R.; Warrier, J.; Thangathirupathy, S.; Shi, J.; Karageorge, G. N.; Pearce, B. C.; Ng, A.; Park, H.; Kempson, J.; Li, J.; Zhang, H.; Mathur, A.; Reddy, A. B.; Nagaraju, G.; Tonukunuru, G.; Gupta, G. V. R. K. M.; Kamble, M.; Mannoori, R.; Cheruku, S.; Jogi, S.; Gulia, J.; Bastia, T.; Sanmathi, C.; Aher, J.; Kallem, R.; Srikumar, B. N.; Vijaya, K. K.; Naidu, P. S.; Paschapur, M.; Kalidindi, N.; Vikramadithyan, R.; Ramarao, M.; Denton, R.; Molski, T.; Shields, E.; Subramanian, M.; Zhuo, X.; Nophsker, M.; Simmermacher, J.; Sinz, M.; Albright, C.; Bristow, L. J.; Islam, I.; Bronson, J. J.; Olson, R. E.; King, D.; Thompson, L. A.; Macor, J. E. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 472.
- [8] Kempson, J.; Zhang, H.; Wong, M. K. Y.; Li, J.; Li, P.; Wu, D.-R.; Rampulla, R.; Galella, M. A.; Dabros, M.; Traeger, S. C.; Muthalagu, V.; Gupta, A.; Arunachalam, P. N.; Mathur, A. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 846.
- [9] Rössler, S. L.; Petrone, D. A.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2657.

(Cheng, F.)