一种实用与通用的硼酸频哪醇酯的胺化试剂: 碘化 1-氨基-三乙烯二铵盐

李浩阳 阴国印*

(武汉大学高等研究院 武汉 430072)

Aminoazanium of Triethylenediamine: a General and Practical Amination Reagent for Alkyl and Aryl Pinacol Boronates

Li, Haoyang Yin, Guoyin*

(Institute for Advanced Studies, Wuhan University, Wuhan 430072)

有机硼化合物因其易于转化而成为有机合成中常用的试剂^[1]. 在其转化中, C—B 键胺化是一种非常有价值的合成胺的方法, 在药物合成中极具吸引力. 早期的研究通过使用氯胺、烷基叠氮化物或羟胺衍生物作为两亲性氮源, 实现了多种亲电硼烷衍生物的胺化^[2]. 随着有机硼化学的发展, 有机硼酸频哪醇酯(R-Bpin)已被广泛用于各种转化中, 但其直接胺化仍具有挑战性^[3].

迄今为止, Morken 课题组^[4]开发的游离的甲氧基胺试剂($\text{H}_2\text{N}-\text{OMe}$)是有机硼酸频哪醇酯胺化的唯一的方法. 但这种胺化试剂的制备对反应条件要求苛刻, 不仅需要无水无氧的环境, 而且需要使用新鲜制备的四氢呋喃(THF), 反应所需的特殊干燥剂也难以获得. 并且, 利用这种胺化试剂进行胺化的反应条件也不够温和, 这在一定程度上限制了其应用. 最近, 中国科学院兰州化学物理研究所刘超团队^[5]在前期系统研究有机硼酸酯的合成与转化的基础上, 开发了一种新型胺化试剂——碘化 1-氨基-三乙烯二铵盐 $[\text{H}_2\text{N}-\text{DABCO} \cdot (\text{HI})_2]$ ^[6] (Scheme 1), 并联合浙江工业大学靳立群等实现了一系列有机硼酸酯的胺化转化. 这种胺化试剂易于制备且能稳定存在, 是一种固体可储存的胺化试剂, 因此使其广泛使用成为可能. 与 Morken 课题组的游离甲氧基胺($\text{H}_2\text{N}-\text{OMe}$)相比, 这种胺化试剂反应条件相对温和, 且反应投料只需 1 equiv.

作者以 2-苯基乙基-1-硼酸频哪醇酯(**1**)为模板底物, 测试了三种典型的氨基季铵盐(NH_2NR_3^+)的胺化效果 (Scheme 2). 结果表明, 同一反应体系中, NH_2Py^+ 作为胺化试剂未检测到目标产物, $\text{NH}_2\text{NMe}_3^+$ 只得到了 18% 的目标产物, 而具有相对稳定的三乙烯二胺(DABCO)骨

架的碘化 1-氨基-三乙烯二铵盐能以 92% 的优异产率得到了目标产物 **2**.

图式 1 两种胺化试剂的比较

Scheme 1 Comparison of two amination reagents

图式 2 胺化试剂的选择

Scheme 2 Selection of amination reagent

在得到最好的胺化试剂 $\text{H}_2\text{N}-\text{DABCO} \cdot (\text{HI})_2$ 后, 作者又对胺化底物的适用范围进行了探索. 在叔丁醇钾作碱, 四氢呋喃(THF)作溶剂和三氟乙酸酐(TFAA)为保护剂的条件下, 胺化反应对频哪醇硼酸伯、仲和叔烷基酯

* Corresponding author. E-mail: yinguoyin@whu.edu.cn. Published online January 21, 2020.

以及芳基酯都有很好的反应结果, 并且以优异的产率获得了相应的立体保持的产物, 活泼基团如缩醛和烯基也都表现出了良好的耐受性(Scheme 3, 3~6). 此外, 作者还分别通过烯烃与 HBpin 的催化加氢硼化和 B₂pin₂ 的 1,2-二硼化反应, 再通过 H₂N-DABCO 进行原位胺化, 生成了相应的烯烃反马氏氢胺化和 1,2-二胺化产物(Scheme 3, 7, 8), 这为烯烃的胺化提供了一种新的方法. 特别值得注意的是, 对 1,2-二硼化合物进行胺化, 是 Morken 试剂所不能实现的.

图式 3 胺化底物的范围

Scheme 3 Substrate scope of the amination

总之, 这种基于三乙烯二胺骨架的胺化试剂具有容易制备和对水氧稳定的优点, 解决了 Morken 胺化试剂难于制备与使用的问题, 使有机硼酸频哪醇酯进行直接胺化转化的广泛应用成为了可能. 利用这种 Liu 胺化试剂[H₂N-DABCO•(HI)₂]进行胺化反应, 还具有反应条件温和及官能团兼容性较好的优势. 此外, 使用这种新型的胺化试剂还可以实现 1,2-二硼化合物的胺化.

References

- [1] Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, Vols. 1 and 2, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2nd ed., **2011**.
- [2] (a) Brown, H. C.; Heydkamp, W. R.; Breuer, E.; Murphy, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3565.
(b) Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2394.
- [3] Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5481.
- [4] (a) Mlynarski, S. N.; Karns, A. S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449.
(b) Edelstein, E. K.; Grote, A. C.; Palkowitz, M. D.; Morken, J. P. *Synlett* **2018**, 29, 1749.
- [5] (a) Hu, Y.; Sun, W.; Zhang, T.; Xu, N.; Xu, J.; Lan, Y.; Liu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15813.
(b) Shi, D.; Wang, L.; Xia, C.; Liu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10318.
(c) Wang, L.; Zhang, T.; Sun, W.; He, Z.; Xia, C.; Lan, Y.; Liu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5257.
- [6] Liu, X.; Zhu, Q.; Chen, D.; Wang, L.; Jin, L.; Liu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, doi: 10.1002/anie.201913388.

(Zhao, C.)