钯催化烯烃的不对称马氏氢胺羰基化反应

田端帅 汤文军*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

Palladium-Catalyzed Asymmetric Markovnikov Hydroaminocarbonylation of Alkenes

Tian, Duanshuai Tang, Wenjun*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

一氧化碳参与的羰基化反应是有机合成中最重要的反应之一。烯烃的氢胺羰基化反应已经被广泛应用于药物、材料及精细化学品的工业生产中^[1]。例如, 乙烯的甲氧羰基化反应被用于甲基丙烯酸甲酯的工业合成, 然而, 该领域仍有许多挑战性难题尚未得到有效解决。烯烃的氢胺羰基化反应能以原子经济性的方式合成酰胺, 且已经实现该类反应的区域选择性控制, 但是, 如何同时控制该类反应的区域选择性和对映选择性, 以简单易得的烯烃和一氧化碳为底物直接合成手性酰胺类化合物, 仍是一个悬而未决的重要难题。

西北大学化学与材料科学学院关正辉团队^[2-4]长期从事一氧化碳的羰基化反应研究, 曾发展了钯催化氮烷基芳胺的碳氢活化双羰基化、烯酰胺和吡啶的碳氢羰基化等重要反应。近期, 该研究团队在不对称羰基化反应领域取得了重要进展。他们利用一种新型亚磷酸酰胺配体, 发展了钯催化不对称串联 Heck 羰基化反应, 该反应对芳胺、芳基硼酸及醇等亲核试剂都能有效地兼容。以该反应为关键步骤可以大大节约吡咯并吡啶类天然产物的全合成步骤, 例如他们以 6 步 10.1% 的总收率实现了天然生物碱 (+)-Folicanthine 的不对称全合成 (Scheme 1)^[5]。

最近, 关正辉团队^[6]在烯烃氢胺羰基化反应方面取得了新的进展, 他们利用钯催化剂和一种新型亚磷酸酰胺配体, 成功实现了烯烃氢胺羰基化反应的区域选择性和对映选择性控制 (Scheme 2)。该反应在室温条件下进行, 对于各种烯烃和芳胺都具有较好的兼容性。当以芳基烯烃为底物时可以得到优异的产率、区域选择性和对映选择性。该反应具有优秀的官能团兼容性, 可以兼容硝

图式 1 钯催化不对称串联 Heck 羰基化反应

Scheme 1 Pd-catalyzed asymmetric domino Heck carbonylation reaction

基、溴和酚羟基等敏感官能团; 特别是当以氨基酚为底物时, 可以专一性地得到含酚羟基的手性酰胺产物, 为兼具解热和抗炎作用的新颖结构药物提供了最简洁方便的策略。同时, 作者通过水解获得的酰胺产物, 高产率、高对映选择性地合成了一系列手性非甾体抗炎药, 包括布洛芬、萘普生、酮洛芬和氟比洛芬等。

作者对钯催化烯烃氢胺羰基化反应的机理进行了研究, 氘代实验等研究表明反应经历了钯氢先对烯烃的不可逆插入再羰基化偶联的机理 (Scheme 3)。

* Corresponding author. E-mail: tangwenjun@sioc.ac.cn. Published online January 22, 2021.

图式 2 钯催化的烯烃的不对称氢胺羰基化反应

Scheme 2 Pd-catalyzed asymmetric hydroaminocarbonylation of alkenes with anilines

图式 3 钯催化氢胺羰基化反应的机理

Scheme 3 Tentative reaction mechanism of Pd-catalyzed hydroaminocarbonylation reaction

总之, 关正辉研究团队在他们前期关于钯催化羰基化反应研究的基础上, 实现了钯催化烯烃的不对称马氏

氢胺羰基化反应。该反应的条件温和, 官能团兼容性好, 底物范围宽, 产率高, 区域和对映选择性好。为手性 2-取代丙酰胺类化合物及非甾体抗炎药萘普生、布洛芬和酮洛芬等的高效合成提供了新的方法和策略。

References

- [1] Tian, D.; Xu, R.; Zhu, J.; Huang, J.; Dong, W.; Claverie, J.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* DOI: 10.1002/anie. 202015450.
- [2] Guan, Z.-H.; Chen, M.; Ren, Z.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17490.
- [3] Chen, M.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14196.
- [4] Zhao, M.-N.; Ran, L.; Chen, M.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1210.
- [5] Chen, M.; Wang, X.; Yang, P.; Kou, X.; Ren, Z.-H.; Guan, Z.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12199.
- [6] Yao, Y.-H.; Yang, H.-Y.; Chen, M.; Wu, F.; Xu, X.-X.; Guan, Z.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 85.

(Zhao, C.)