从烯烃与碳酸铵无金属催化氢胺化一步法合成伯胺

于涛 李鹏飞*

(西安交通大学前沿科学技术研究院 西安 710054)

One-Step Access to Primary Amines from Alkenes and Ammonium Carbonate by One-Step Metal-Free Catalysis

Yu, Tao Li, Pengfei*

(Frontier Institute of Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054)

脂肪伯胺是一类广泛存在于药物分子、纺织材料、农药等中的重要结构,且由于其结构特性(亲水性与疏水性并存),脂肪伯胺拥有优秀的表面性能(Scheme 1)。除此之外, N 原子上的活泼氢能够与多种官能团相互转化,这又使伯胺在化学、化工和材料科学中具有极其重要的地位^[1]。但基于脂肪伯胺的高反应活性,研究者在设计选择性合成的过程中往往会面临巨大的挑战。目前合成脂肪伯胺的主要方法包括:过量氨对烷基卤化物的 S_N2 取代^[2]、Gabriel 反应^[3]、Staudinger 反应^[4]以及对烷基硝基、腈、肟或亚胺的还原反应。虽然其中一些方法已被应用于工业生产,但在实际操作中依然不乏局限性:(1)由于伯胺的高反应活性,反应产物往往难于停在伯胺产物,通常伴随仲胺、叔胺产物一起生成;(2)只能合成线性或 α -支链的伯胺,难以合成位阻更大的 α -叔碳伯胺;(3)反应步骤繁琐,条件苛刻,且原料昂贵或有毒。鉴于此,金属催化的烯烃氢胺化反应遂成为近年来科学家们研究的热点^[5]。

作为石油化工中易得的化工原料,烯烃以其提供获得分子复杂性和后期官能团化的特性,被应用于氢胺化反应已达数十年之久。但就未活化的烯烃与胺源分子间偶联生成脂肪族伯胺的方法而言,目前尚不多见^[6]。2018年, Buchwald 课题组^[7]报道了以苯并异噻唑亲电试剂为潜在胺源,用铜催化烯烃氢胺化经两步合成伯胺的方法。遗憾的是,由于三取代和四取代的烯烃空间位阻所导致的烯烃与金属中心的亲和力较低,最终难以获得 α -叔伯胺产物。随后, Knowles 课题组^[8]通过将伯胺或仲胺的单电子氧化生成的铵基阳离子中间体与烯烃偶联,制备了一系列仲胺和叔胺。然而这一方法并不适用于伯胺的直接合成。

近日,南方科技大学化学系舒伟课题组^[9]采用简单、廉价、易得、传统上用于化肥的碳酸铵作为氨源,以一个有机盐 Mes-Acr-Ph⁺ ($E^*_{red} = +2.20$ V)作为光催化剂,实现了从烯烃直接获得伯胺的氢胺化反应。作者通过对广泛的底物种类进行测试,证明了用上述方法可被用于药物和天然产物合成中高度功能化的脂肪族伯胺的实际合成(Scheme 2)。

该方法以烯烃和碳酸铵为原料,在温和的反应条件下即可直接制备脂肪伯胺化合物。值得一提的是,反应中氨源的释放速率对反应具有显著影响。碳酸铵作为氨源是必要的,其次 2-氨基苯硫酚中的氨基能够与硫醇相互作用促进氢原子转移,从而大大提升反应活性。在优化条件下,作者考察了各种类型烯烃,包括末端烯烃、非末端烯烃、芳基烯烃、烷基烯烃、烯基醚及烯基酰胺等。含有多种官能团的苯乙烯类底物均可以 55%~99% 的产率得到相应的脂肪族伯胺产物;对于难以合成的 α -

图式 1 合成脂肪伯胺的重要性

Scheme 1 Significance of synthetic aliphatic primary amines

* Corresponding author. E-mail: lipengfei@mail.xjtu.edu.cn. Published online June 16, 2021.

叔碳脂肪族伯胺也能以 52%~79% 的产率实现。该反应可以合成 1,2-氨基醇、1,2-二胺、2-氨基醚等衍生物;也适用于多种含烯烃片段的天然产物衍生物,从而高效地构建相应的伯胺化合物。值得一提的是,基于不同类型烯烃反应性的差异,该反应可实现同一原料中多取代烯烃的选择性氢胺化反应。

图式 2 无金属催化的烯烃氢胺化反应

Scheme 2 Selective metal-free hydroamination

作者对反应机理进行了一系列研究,认为该反应很可能经过烯烃部分的单电子氧化得到自由基阳离子中间体,然后与碳酸铵提供的氨源反应,得到目标氢胺化产物(Scheme 3)。反应中的光催化剂(PC)经可见光激发形成激发态 PC^* ,通过单电子氧化与烯烃相互作用,形成还原物种 $PC-1$,烯烃则生成自由基阳离子中间体 $M1$ 。 $M1$ 与碳酸铵释放出的氨结合,形成中间体 $M2$ 。 $M2$ 的自由基稳定性决定了氨进攻的区域选择性。 $M2$ 可以与

2-氨基苯硫酚发生氢原子转移(HAT),构成质子化伯胺 $M3$ 和中间体 $M4$ 。 $PC-1$ 可还原 $M4$ 再生 PC 和 2-氨基苯硫酚负离子 $M5$, $M3$ 可将其质子化生成 2-氨基苯硫酚和伯胺产物。

图式 3 烯烃氢胺化反应机理

Scheme 3 Mechanism of the alkene hydroamination reaction

总之,舒伟课题组发展了可见光促进下基于烯烃自由基阳离子中间体烯烃与碳酸铵的氢胺化反应。该反应为药物和天然产物的合成、衍生物中制备各种脂肪伯胺类化合物提供了一种通用的、直接的合成方法。

References

- [1] Lawrence, S. A. *Amines: Synthesis Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004**.
- [2] Wade, L. G., Jr.; Simek, Jr., J. W. *Organic Chemistry*, 9th ed., Pearson, San Fran-cisco, **2017**, 1020.
- [3] Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 919; *Angew. Chem.* **1968**, 80, 986.
- [4] "Staudinger Reaction": Kürti, L.; Czákó, B. in *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 1st ed., Academic Press, New York, **2005**, p. 428.
- [5] Bronner, S. M.; Grubbs, R. H. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 101.
- [6] Howk, B. W.; Little, E. L.; Scott, S. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1899.
- [7] Guo, S.; Yang, J. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15976.
- [8] (a) Musacchio, A. J.; Lainhart, B. C.; Zhang, X.; Naguib, S. G.; Sherwood, T. C.; Knowles, R. R. *Science* **2017**, 355, 727.
(b) Miller, D. C.; Ganley, J. M.; Musacchio, A. J.; Sherwood, T. C.; Ewing, W. R.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 16590.
- [9] Du, Y.-D.; Chen, B.-H.; Shu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 9875.

(Lu, Y.)