

铱和手性硫脲串联催化的仲酰胺不对称还原氰基化和还原磷酸化反应

李照坤 王晓明*

(中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

Enantioselective Reductive Cyanation and Phosphonylation of Secondary Amides by Iridium and Chiral Thiourea Sequential Catalysis

Li, Zhaokun Wang, Xiaoming*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

手性 α -官能化的胺, 如 α -氰基取代的胺和 α -磷酸取代的胺, 往往具有潜在的生理和药理活性, 是一些天然产物和药物分子的重要结构单元(Figure 1)^[1]. 传统合成这些手性胺衍生物的方法, 如不对称 Strecker 反应、Pudovik 反应或 Kabachnik-Fields 反应, 以相对不稳定的亚胺或醛为原料, 一定程度上限制了底物范围及其在合成中的应用. 因此发展以结构稳定, 来源广泛的原料出发, 不对称催化合成这类重要结构单元的方法具有重要的学术意义和应用价值.

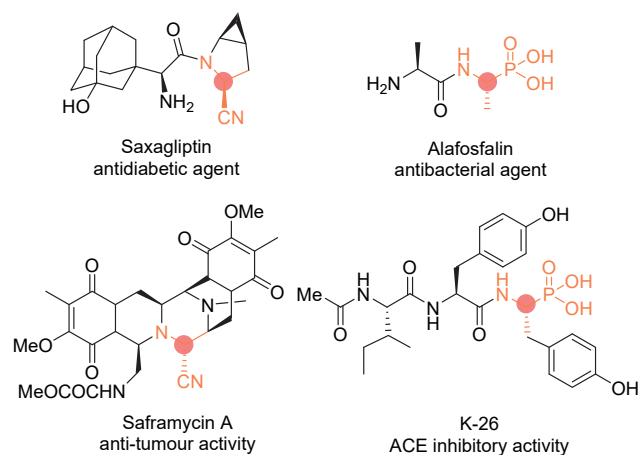


图 1 含有手性 α -腈基取代胺和 α -膦酸取代胺的药物和天然产物示例

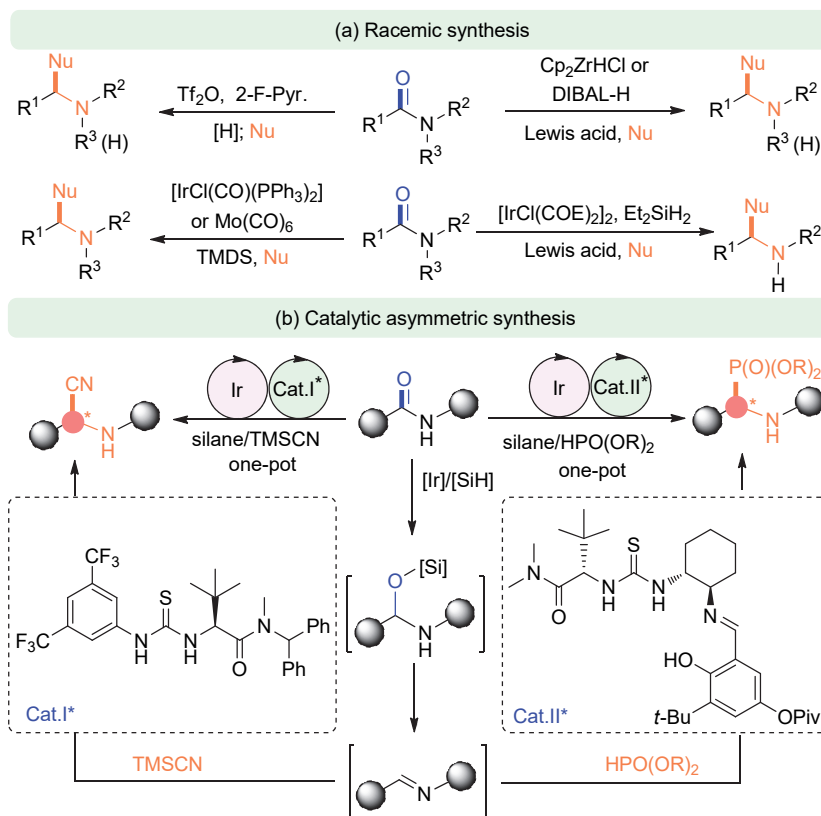
Figure 1 Representative pharmaceuticals and natural products containing chiral α -aminonitriles and α -aminophosphonic acids

酰胺是一类高度稳定、易得且来源广泛的化合物,

也是一些天然产物、药物分子以及合成中间体中常见的结构单元, 特别是仲酰胺, 是肽类化合物、蛋白质和合成的高聚酰胺中的基本结构单元. 通过来源极为广泛的酰胺羰基的还原转化, 是合成重要的胺类化合物的有效途径之一. 然而, 酰胺的羰基碳的亲电性较低, 直接用作合成中间体受到了很大的限制. 针对这一挑战, 国内外多个课题组发展了通过酰胺的还原官能化反应合成 α -官能化胺的方法(Scheme 1a). 所报道的策略大多依赖于使用化学计量的亲电活化剂(如 TiEt_4)或金属氢化物(如 Cp_2ZrHCl)^[2]. 近年来, 以硅氢为还原剂, 金属铱或钌催化的酰胺还原官能化也得到了蓬勃发展^[3]. 然而, 这些工作都局限于外消旋的 α -官能化胺的合成, 通过不对称催化实现酰胺还原官能化一直以来是一个挑战性的课题.

厦门大学化学化工学院黄培强课题组^[2]长期致力于酰胺的还原官能团化反应的研究, 先后报道了叔酰胺的直接还原双烷基化反应、铱与铜接力催化的叔酰胺还原烷基化和铱催化的仲酰胺还原官能团化等创新性的工作, 在领域内有重要的影响, 且具有引领性^[2]. 2019 年, 黄培强和郑剑峰等^[4]以化学计量的三氟甲磺酸酐(Tf_2O)活化 N -芳基仲酰胺, 之后与异氰加成, 并串联手性脯氨酸催化的不对称 Mannich 反应, 实现了仲酰胺的首例不对称还原双官能团化, 在仲酰胺羰基碳上构造了手性氮杂季碳中心, 合成了一系列手性的 3-亚胺吡啶类衍生物. 近日, 黄培强、王爱娥团队^[5]在前期金属铱催化仲酰胺的还原官能化工作的基础上, 采用过渡金属与小分子

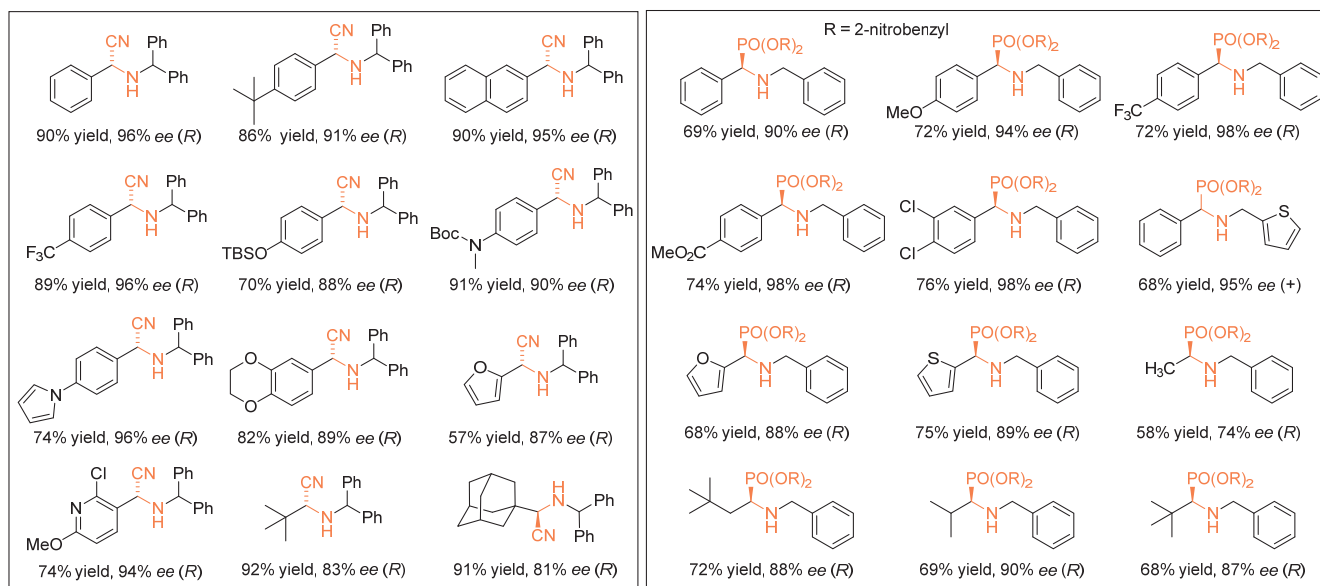
* Corresponding author. E-mail: xiaoming@sioc.ac.cn. Published online May 8, 2021.



图式 1 酰胺的还原官能团化
Scheme 1 Reductive functionalization of amides

串联催化的策略, 发展了金属铱与手性硫脲串联催化的仲酰胺的不对称还原官能化反应(Scheme 1b)。作者使用 $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ 催化剂和 Et_2SiH_2 选择性还原仲酰胺到亚胺中间体, 之后在硫脲催化剂 **I** 或 **II** 的作用下, 分别

与 TMS-CN 或 $\text{HPO}(\text{OR})_2$ 反应实现不对称的氰基化和磷酸化。反应在非常温和的条件下发生, 并且表现出优秀的底物适用性和良好的官能团兼容性(Scheme 2)。

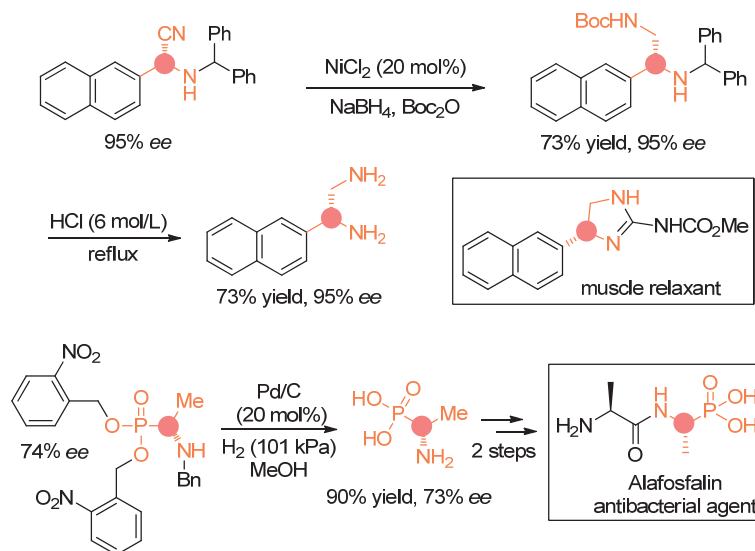


图式 2 反应的底物范围示例
Scheme 2 Examples of the reaction scope

作者分别从不对称还原氰基化和还原磷酸化的产物出发, 合成了手性的邻二胺和手性 α -氨基磷酸, 它们分别是肌肉松弛剂和抗感染药阿拉磷(Alafosfalin)的合成中间体, 展示了所发展的不对称酰胺还原官能团化方法的实用性和在生物活性分子合成中的应用价值 (Scheme 3).

总之, 在前期的工作基础上, 黄培强和王爱娥研究

团队实现了仲酰胺的对映选择性催化一锅法还原氰基化和磷酸化合成手性 α -氰基取代胺和 α -磷酸取代胺的反应. 该反应从简便易得的酰胺类原料出发, 在温和的条件下高对映选择性地构建了重要的手性胺类化合物. 同时, 过渡金属与有机分子催化相结合的策略的实现, 也为后续酰胺不对称还原转化反应的发展提供了新思路.



图式 3 手性 α -官能化胺的转化
Scheme 3 Transformations of chiral α -functionalized amines

References

- [1] Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597.
- [2] Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 357 (in Chinese).
(黄培强, 化学学报, **2018**, *76*, 357.)
- [3] Matheau-Raven, D.; Gabriel, P.; Leitch, J. A.; Almekhadi, Y. A.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880.
- [4] Xu, Z.; Wang, X.-G.; Wei, Y.-H.; Ji, K.-L.; Zheng, J.-F.; Ye, J.-L.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7587.
- [5] Chen, D.-H.; Sun, W.-T.; Zhu, C.-J.; Lu, G.-S.; Wu, D.-P.; Wang, A.-E; Huang, P.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8827.

(Cheng, F.)