手性钌/羧酸催化的不对称碳氢官能化反应合成手性砜亚胺

侯业星 胡小强*

(中南民族大学化学与材料科学学院 武汉 430070)

Chiral Ru(II)/Carboxylic Acid Catalyzed Asymmetric C—H Functionalization: Synthesis of Sulfur-Stereogenic Sulfoximines

Hou, Ye-Xing Hu, Xiao-Qiang*

(College of Chemistry and Material Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430070)

和其它常用于 C—H 键活化的过渡金属钌、铑和铱等相比, 金属钌的价格更加便宜. 此外, 钌催化剂往往表现出独特的反应活性以及选择性. 尽管在过去几十年间, 钌催化的 C—H 键官能化反应得到了巨大的发展, 但是钌催化的对映选择性碳氢活化反应研究相对较少^[1]. 一般而言, 用以下三种策略来实现钌催化反应的立体选择性控制(Scheme 1): (1)将钌催化剂上的芳烃配体 *p*-cymene 换成其它的手性芳烃配体, (2)借助手性瞬时导向(cTDG)基团^[2], (3)在反应体系中额外添加一种手性配体. 第一种策略在过渡金属铑和铱复合物催化的不对称 C—H 官能化反应中得到了较好的应用^[3], 但研究表明当改变金属钌 Ru(II)上 *p*-cymene 配体时, 往往会大大降低催化剂的活性. 第二种策略目前仅仅局限于几种不对称的 C—H 插入反应^[4]. 第三种策略无疑是最为直接、且简单有效的途径. 但如何设计和寻找匹配的手性配体来实现 C—H 活化过程中的立体选择性控制是

该方法需要解决的关键性科学问题.

浙江大学化学系史炳锋课题组^[5]长期致力于发展惰性碳氢键官能化的新方法, 特别是在碳氢键活化的选择性及手性控制等方面取得了突出的成绩. 针对以上科学问题, 近期该团队设计并合成了一类新型的手性联萘一元羧酸配体, 并将其成功用于钌催化砜亚胺与 α -羰基砜叶立德的对映选择性碳氢活化/环化串联反应, 合成了一系列具有硫手性的环状砜亚胺化合物^[6]. 值得一提的是, 手性砜亚胺化合物广泛存在于一些药物和农用化学品中. 因此, 发展精准、高效的方法来合成手性砜亚胺化合物具有十分重要的研究意义.

手性配体的选择是实现该反应立体选择性控制的关键. 作者选取了二苯基取代砜亚胺和苯羰基砜叶立德作为模型底物对一系列手性布朗斯特酸进行了考察(Scheme 2a). 当使用手性磷酸时, 反应不能有效进行. 联萘-2-甲酸 **L2** 能够促进该反应的进行, 但只能以 4%

图式 1 钌(II)催化不对称碳氢活化的可行性策略

Scheme 1 Possible strategies for Ru(II)-catalyzed enantioselective C—H activation

* Corresponding author. E-mail: hxq071303127@126.com. Published online June 10, 2021.

ee 得到目标产物. 增大羧酸附近的位阻可以有效地提高反应的立体选择性(L3, 15% ee). 进一步研究发现, 使用 1,1'-联萘-2,2'-二甲酸(L4)或者其单酯(L5)作为配体时, 反应的选择性可以显著提升(55% ee). 作者认为配体中的羧基或酯基片段与底物 N—H 键之间存在氢键相互作用. 受此结果的启发, 作者将配体中的一个酯基片段换成一种更强的氢键受体 *N,N*-二取代酰胺, 反应的效率得到极大提高. 最终结果表明, 当使用 *N,N*-二异丙基取代酰胺 L10 作为氢键受体时, 能够取得最优的反应结果(96% yield, 98% ee). 作者提出了反应的立体选择性控制是由底物和酰胺片段之间氢键作用以及钌催化剂与羧基配位共同作用的设想(Scheme 2a, TS). 在最优条件下, 该反应表现出了较好的底物范围, 一系列带有给电子或吸电子基团的底物均能有效的参与该反应, 以较

好的产率和对映选择性得到手性环状磺亚胺类化合物(Scheme 2b).

进一步研究发现该反应能够成功用于消旋磺亚胺底物的动力学拆分, 以中等到优异的对映选择性得到环化和拆分的产物(Scheme 2c). 此外, 该反应也可以用于手性亚砷以及人类细胞色素 P450C24 (CYP24) 羟化酶抑制剂前体的合成, 具有潜在的应用前景. 机理研究揭示了碳氢键活化是反应的决速步.

综上所述, 史炳锋课题组设计并合成了一种新型的手性联萘一元羧酸配体, 并将其成功用于钌催化磺亚胺与 α -羰基亚砷叶立德的对映选择性碳氢活化/环化串联反应. 该策略也可以用于消旋磺亚胺底物的动力学拆分. 该反应的成功实现, 为进一步发展钌催化的对映选择性碳氢官能化反应提供了新的思路.

图式 2 钌催化磺亚胺与 α -羰基亚砷叶立德的对映选择性碳氢活化/环化串联反应

Scheme 2 Enantioselective C—H activation/annulation of sulfoximines with α -carbonyl sulfoxonium ylides

References

- [1] (a) Newton, C. G.; Wang, S. G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.
(b) Achar, T. K.; Maiti, S.; Jana, S.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13748.
- [2] (a) Liao, G.; Zhang, T.; Lin, Z.; Shi, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19773.
(b) Lapuh, M. I.; Mazeh, S.; Besset, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12898.
(c) Zhang, F. L.; Hong, K.; Li, T. J.; Park, H.; Yu, J. Q. *Science* **2016**, *351*, 252.
- [3] Ye, B.; Cramer, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308.
- [4] (a) Li, Z. Y.; Lakmal, H. H. C.; Qian, X.; Zhu, Z.; Donnadieu, B.; McClain, S. J.; Xu, X.; Cui, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15730.
(b) Li, G.; Liu, Q.; Vasamsetty, L.; Guo, W.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3475.
- [5] Yao, Q. J.; Xie, P. P.; Wu, Y. J.; Feng, Y. L.; Teng, M. Y.; Hong, X.; Shi, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18266.
- [6] Zhou, T.; Qian, P. F.; Li, J. Y.; Zhou, Y. B.; Li, H. C.; Chen, H. Y.; Shi, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6810.

(Lu, Y.)