铑催化区域和对映选择性外消旋 1,2-二取代烯丙基磷酸酯烯丙基胺化反应

郑语清 刘文博*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Rhodium-Catalyzed Regio- and Enantio-selective Allylic Amination of Racemic 1,2-Disubstituted Allylic Phosphates

Zheng, Yuqing Liu, Wenbo*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

过渡金属催化的烯丙基胺化反应是构建碳氮键的有效方法之一^[1]。目前, 化学家们广泛而深入地研究了单取代烯丙基底物的区域和对映选择性亲核取代反应, 报道了使用多种过渡金属配合物的催化模式。然而对于 1-位和 2-位同时有取代基的烯丙基底物, 实现其高效立体选择性烯丙基取代反应仍有很大的挑战性, 这是由于: (1)金属氧化加成后生成的中间体为 η^3 配位的 1,2-二取代 π -烯丙基金属配合物, 由于 R^1 和 R^2 之间排斥作用, 存在能量比较接近的 *syn* 和 *anti* 两种构型, 影响反应的选择性和活性(Scheme 1, a); (2)直链二取代烯丙基底物反应活性低, 不利于底物转化, 若采用活性较高的支链二取代烯丙基底物, 则要解决动力学拆分带来新的挑战。迄今为止, 文献中仅报道了一例使用 2-甲基-1,2-二

取代烯丙基底物的烯丙基胺化反应^[2]。随着 2-位取代基位阻的变化, 反应难度进一步增大。因此, 发展新的催化体系, 解决此类反应中的立体选择性和活性等挑战性问题, 具有重要的意义。

上海交通大学化学化工学院李长坤课题组^[3]于 2019 年报道了一系列钴、铑双噁唑啉膦催化的不对称烯丙基化反应, 促进了该领域的发展。最近, 他们通过分离鉴定烯丙基铑络合物发现, 烯丙基 2-位氢原子与配体中膦上芳基邻位氢原子非常靠近。据此结果, 他们推测对于 2-位取代的烯丙基底物, 相应的烯丙基络合物中存在较大的位阻排斥, 导致反应的对映选择性难以控制(Scheme 1, b)。他们受已知文献启发^[4], 通过理性的配体设计, 合成了一系列膦原子上为体积更小的炔基取代

图式 1 双噁唑啉炔基膦配体设计

Scheme 1 Design of bis(oxazoline)alkynylphosphine ligands

* Corresponding author. E-mail: wenbolu@whu.edu.cn. Published online July 13, 2021.

的二噁唑啉膦配体(PNPalkynyl), 并成功将其应用于铑催化外消旋 1,2-二取代烯丙基磷酸酯的烯丙基胺化反应之中, 实现了动态动力学拆分, 高效合成了 1,2-二取代烯丙基胺类化合物(Scheme 2)^[5].

该反应条件温和, 区域选择性与对映选择性好, 底物普适性广, 大部分底物 *ee* 值大于 95%, 收率大于 70%. 1,2-二取代烯丙基底物的 2-位可兼容甲基、乙基、苯基、苄基、氯和正癸基等基团. 带有官能团的取代基, 如端烯和苄醚都能参与反应得到目标产物, 但 2-位带有异丙基的底物由于位阻原因在该条件下不发生反应. 该反应对于带有电中性、给电子或拉电子基团的苯胺亲核试剂均能兼容. 此外带有芳环及芳杂环(如苯基、吡啶和噻吩)的伯胺, 手性氨基醇以及丙二腈也能作为亲核试剂参与反应. 良好的官能团兼容性和对映选择性显示该方

法在合成中的应用潜力.

他们推测大位阻亲核试剂与 *syn-π*-烯丙基铑配合物以及 *anti-π*-烯丙基铑配合物反应, 将分别得到反式直链产物和顺式直链产物. 于是他们用大位阻亲核试剂捕获目标反应中的关键中间体, 得到反式直链产物, 支持了反应活性中间体为 *syn-π*-烯丙基铑配合物的猜想.

总之, 李长坤课题组发展了新型的三齿双噁唑啉炔基膦配体, 并将其应用于铑催化外消旋的 1,2-二取代烯丙基磷酸酯的选择性烯丙基胺化反应中, 取得了优秀的对映选择性和区域选择性. 该方法是对铑催化烯丙基取代反应的重要补充, 且新型双噁唑啉炔基膦配体位阻和电性易于调控, 为发展新的不对称催化体系提供了借鉴.

图式 2 铑催化外消旋 1,2-二取代烯丙基磷酸酯的烯丙基胺化反应
Scheme 2 Rh-catalyzed allylic amination of racemic 1,2-disubstituted allylic phosphates

References

- [1] Kazmaier, U. *Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis*, Springer Verlag, Berlin and Heidelberg, Germany, 2012.
- [2] Chen, M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11651.
- [3] (a) Ghorai, S.; Chirke, S. S.; Xu, W.-B.; Chen, J.-F.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 11430.
(b) Huang, W.-Y.; Lu, C.-H.; Groh, S.; Li, B.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 15276.

- (c) Xu, W.-B.; Ghorai, S.; Huang, W. Y.; Li, C. *ACS Catal.* **2020**, 10, 4491.
- (d) Liu, M.; Zhao, H.; Li, C. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 385.
- [4] (a) Ochiai, A.; Ito, H.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16486.
(b) Imamoto, T.; Saitoh, Y.; Koide, A.; Ogura, T.; Yoshida, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8636.
- [5] Xu, W. B.; Sun, M. H.; Shu, M. H.; Li, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 8255.

(Zhao, C.)