铱催化 β,β -二取代 N -酰基烯胺的 β -选择性不对称氢炔基化构建含 β -手性季碳高炔丙基胺

江晓莉 朱少林*

(南京大学化学化工学院 南京 210093)

Ir-Catalyzed Regio- and Enantio-selective Hydroalkynylation of β,β -Disubstituted Enamides Forming Homopropargyl Amides Bearing β -Quaternary Stereocenter

Jiang, Xiaoli Zhu, Shaolin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093)

β -手性季碳胺及其衍生物广泛存在于天然产物、药物和农药分子结构中(Scheme 1), 不对称构建该类化合物是合成化学中的一大挑战. 含 β -手性季碳高炔丙基胺由于自身含有的炔基官能团能进行多样性的转化得到系列高附加值下游产物, 更是吸引了合成化学家的关注. 从简单易得的 N -酰基烯胺和端炔出发的直接不对称氢炔基化策略是合成手性高炔丙基胺最高效直接的方法之一.

清华大学化学系基础分子科学中心李必杰课题组^[1-2]长期致力于金属催化的烯烃不对称氢官能团化反应, 在底物导向的烯烃氢炔化领域取得了系统性的研究成果. 课题组前期以顺式 N -酰基烯胺为底物, 分别发展了 $\text{Rh}^{[3]}$ 和 $\text{Ir}^{[4]}$ 催化的不对称氢炔化反应, 反应分别经历烯烃的氢金属化以及碳金属化高区域选择性得到对应 α -和 β -选择性炔基化的手性产物(Scheme 2a). 近期, 以 β,β -二取代 N -酰基烯胺为底物, 他们进一步发展了 Ir 催

(a) Representative β -chiral amines bearing a quaternary stereogenic center

(b) Regio- and enantio-selective hydroalkynylation strategy for their synthesis

图式 1 含 β -手性季碳胺骨架的代表性天然产物和药物分子以及该类骨架的一种合成策略

Scheme 1 Representative β -chiral amines bearing a quaternary stereogenic center in natural products and pharmaceuticals and one of their synthetic strategies

* Corresponding author. E-mail: shaolinzhu@nju.edu.cn. Published online August 25, 2021.

图式 2 李必杰课题组报道的 *N*-酰基烯胺的催化区域发散性不对称氢炔化工作

Scheme 2 Catalytic regiodivergent and enantioselective hydroalkynylation of enamides reported by Bi-Jie Li Goup

化的区域多样性不对称氢炔化策略, 通过手性膦配体调控, 分别经由氢金属化以及碳金属化过程高区域选择性得到 α -和 β -选择性炔基化的手性产物(Scheme 2b). 其中 α -炔基化可以实现两个连续手性中心的构建^[5], β -炔基化可以实现 β -手性季碳高炔丙基胺骨架的高效简洁构建^[6].

以 β,β -二取代 *N*-酰基烯胺为底物, 通过系统的反应条件筛选, 作者发现以 $\text{Ir}(\text{COD})_2\text{OTf}$ 为催化剂, 使用 (*R*)-DMM-Garphos (**L4**) 为配体, 端炔为炔基化试剂, 可以成功实现高原子经济性的 β -选择性不对称氢炔化, 得到一类重要的含 β -手性季碳的高炔丙基胺产物. 该反应具有优秀的官能团兼容性和底物普适性(Scheme 3). 其

中 *N*-酰基烯胺双键的构型对反应的活性和选择性影响不大, 而导向基胺上的取代基越大, 反应的活性和选择性越好. 和金属氢催化的还原性氢炔化相比^[7], 从简单易得的 *N*-酰基烯胺和端炔出发的直接不对称氢炔基化反应具有原料易得、原子经济性好等优势.

随后, 作者通过动力学实验及计算化学对反应机理进行了初步探索, 相关结果表明碳金属化是反应的决速步骤, 烯胺上的酰基导向基在反应的选择性中起到了关键性的作用^[8]. 最后作者也通过对产物中炔基官能团的系列衍生化, 进一步说明 β -手性季碳的高炔丙基胺产物的合成价值.

总之, 李必杰课题组以简单易得的 β,β -二取代 *N*-酰

图式 3 代表性的底物范围

Scheme 3 Representative substrates scope

基烯胺和端炔为底物, 实现了 Ir 催化的 β-选择性不对称氢炔基化, 高效制备一类重要的含 β-手性季碳的高炔丙基胺产物。该反应具有优秀的官能团兼容性和底物普适性, 产物可以进行多样性的官能团转化。通过相关机理实验和计算对反应机理进行了初步的研究, 为后续更具挑战性的四取代 N-酰基烯胺底物的选择性氢炔基化奠定了基础。

References

- [1] Wang, Z. X.; Bai, X. Y.; Li, B.-J. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 1174.
- [2] Wang, Z.-X.; Bai, X.-Y.; Li, B.-J. *Synlett* **2017**, 28, 509.
- [3] Bai, X.-Y.; Zhang, W.-W.; Li, Q.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 506.
- [4] Bai, X.-Y.; Wang, Z.-X.; Li, B.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9007.
- [5] Zhang, W.-W.; Zhang, S.-L.; Li, B.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 6874.
- [6] Zhang, S.-L.; Zhang, W.-W.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 9639.
- [7] Jiang, X.; Han, B.; Xue, Y.; Duan, M.; Gui, Z.; Wang, Y.; Zhu, S. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 3792.
- [8] Wang, Z.-X.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9312.
- [9] Wang, Z.-X.; Bai, X.-Y.; Yao, H.-C.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14872.

(Cheng, F.)