

铜催化二级烷基卤化物的不对称自由基 C—N 偶联反应 构建 α -手性伯胺

王芃梓 肖文精*

(华中师范大学化学学院 武汉 430079)

Cu-Catalyzed Enantioconvergent Radical C—N Coupling of Secondary Alkyl Halides to Access α -Chiral Primary Amines

Wang, Pengzi Xiao, Wenjing*

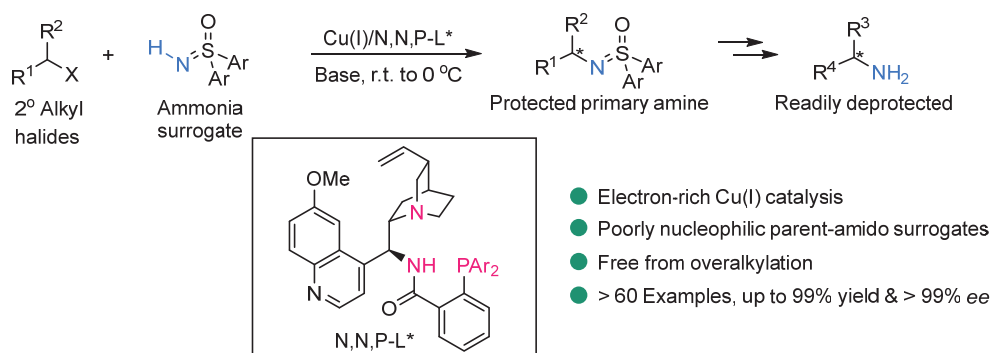
(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

具有 α -手性中心的含氮结构单元不仅广泛存在于许多具有生物活性的天然产物、药物分子和功能材料中,也是有机合成中一类非常重要的合成砌块^[1]. 例如,在美国食品药品监督管理局(FDA)批准的 2019 年最畅销的 200 种小分子药物中,约 40%都含有这类结构单元. 此外,这类分子骨架也常见于一些手性催化剂、配体以及手性辅基中,在不对称催化中具有广泛的应用^[2]. 其中, α -手性烷基伯胺由于自身重要的合成价值引起了化学家们的广泛关注,而开发高效实用的不对称催化策略来构建 α -手性烷基伯胺也是合成化学领域中的一项长期目标^[3].

利用二级烷基卤化物对氮的 N -烷基化反应是合成 α -手性烷基伯胺最为直接的策略,然而这种方法在实际应用中很难实现. 一方面由于反应经历 S_N2 过程,其立体化学特点要求使用高度光学纯的烷基卤化物作为底

物,但是这类底物制备较为困难^[4];另一方面,由于产物亲核性更好致使产物容易受到过度烷基化反应的干扰^[5]. 因此,发展过渡金属催化的立体汇聚式不对称自由基交叉偶联反应,有望为 α -手性烷基伯胺的合成提供新的策略.

近日,南方科技大学刘心元课题组^[6]利用二级烷基卤化物作为自由基源,使用作者前期开发的手性阴离子型多齿 N,N,P-配体,在铜催化的条件下实现了二级烷基卤化物与亚砷亚胺的不对称自由基 C—N 偶联反应,从而构建了一系列手性胺类化合物(Scheme 1). 该策略成功的关键在于使用二芳基取代的亚砷亚胺作为氮源,该化合物具有较弱的 Lewis 碱性,并且其参与反应时一方面可以使脱质子过程变得更加容易,促进其与金属配位形成金属络合物的过程顺利发生,同时也可以避免过度烷基化的竞争反应. 此外,鉴于亚砷亚胺基团本身是



图式 1 二级烷基卤化物和亚砷亚胺的催化不对称自由基偶联反应
Scheme 1 Enantioconvergent radical coupling with secondary alkyl halides and sulfoximines

* Corresponding author. E-mail: wxiao@mail.ccnu.edu.cn. Published online October 19, 2021.

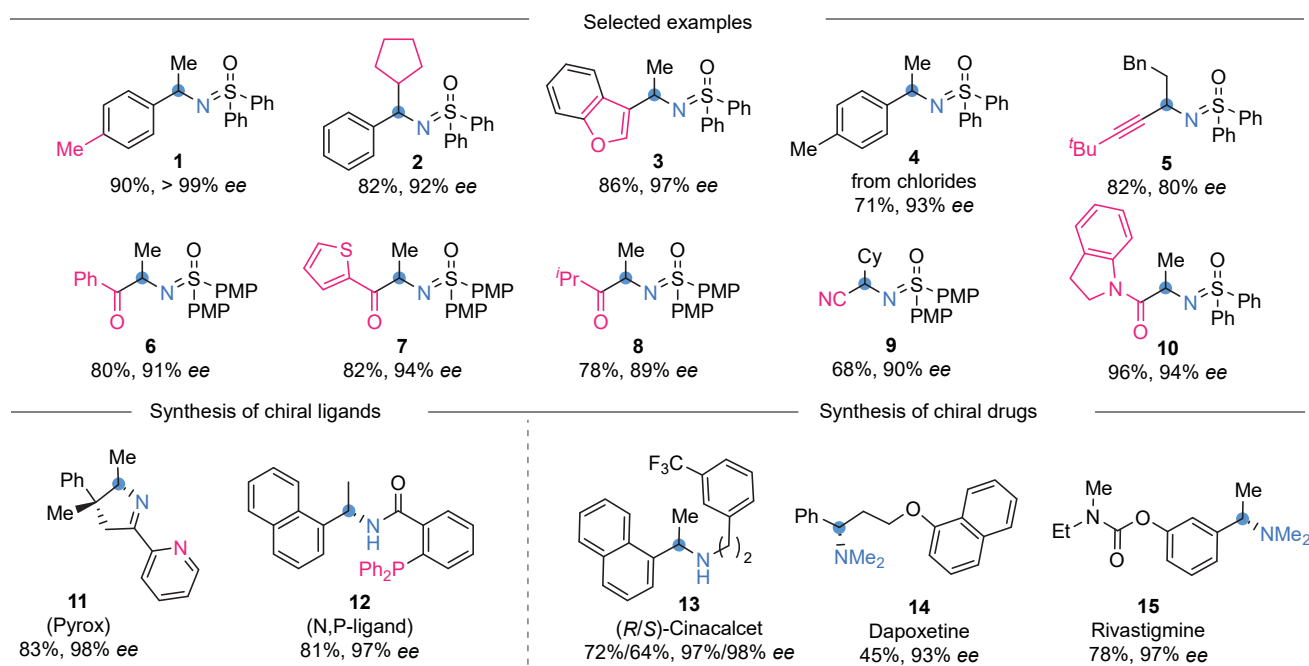
一类非常重要的药效基团^[7], 大大提高了该策略在药物设计方面的研究价值。

该方法反应条件温和, 对于亚砷亚胺和苄基溴代物具有优异的官能团兼容性, 其芳环上取代基的电性和位阻对反应都没有产生太大的影响(Scheme 2)。值得一提的是, 活性较低的苄基氯代物也能顺利发生该反应(4), 以优异的收率 and 对应选择性得到目标化合物。更重要的是, 炔丙位、羰基 α 位以及氰基 α 位也被证明是很好的反应位点(5~10), 表明该策略具有强大的官能团兼容性。为了进一步挖掘该方法的实用性和应用价值, 研究人员尝试对得到的手性亚砷亚胺化合物进行了多种合成转化, 成功构建了一系列重要的手性合成砌块, 例如伯胺、氨基醇、氨基酮以及氨基酸酯等。此外, 该策略也被作为关键步骤应用于一些手性商业药物的合成, 包括用于治疗甲状旁腺功能亢进的西那卡塞(Cinacalcet, 13), 治疗男性性功能障碍的达泊西汀(Dapoxetine, 14)以及用于改善阿尔茨海默病的卡巴拉汀(Rivastigmine, 15)。

15), 并且在转化过程中手性能得到很好的保持, 为当前的手性含氮分子的合成策略提供了一个重要补充。

为了深入理解反应机理, 研究人员对反应过程进行了深入的研究。通过制备 Cu(I)-亚砷亚胺络合物, 并将其作为原料应用于模型反应中, 反应能够以相当的收率和对映选择性得到目标化合物。另外, 在标准实验条件下, 当亚砷亚胺不存在时, 烷基溴代物在反应过程中几乎不发生转化。据此, 作者推测反应的催化循环应当从亚砷亚胺底物与铜配位形成金属络合物开始, 随后与卤化物发生反应, 该过程中自由基的生成也通过自由基捕获和自由基钟实验得到验证。

总的来讲, 刘心元课题组基于铜催化和手性阴离子型 N,N,P-配体, 成功发展了一类二级烷基卤化物与亚砷亚胺的不对称自由基 C—N 偶联反应, 实现了一系列官能化 α -手性含氮分子的高效构建, 并且该催化体系有望在其他自由基交叉偶联构建碳杂键和药物化学研究领域发挥重要作用^[8]。



图式 2 代表性偶联产物和合成应用

Scheme 2 Selected examples and synthetic applications

References

- [1] Trowbridge, A.; Walton, S. M.; Gaunt, M. J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2613.
- [2] Zhou, Q. L. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley, Weinheim, **2011**.
- [3] Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [4] Smith, A. M. R.; Hii, K. K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1637.
- [5] Marvin, C. C. In *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed., Eds.:
- [6] Knochel, P.; Molander, G. A., Elsevier, **2014**, Vol. 6, pp. 34~99.
- [6] Zhang, Y. F.; Dong, X. Y.; Cheng, J. T.; Yang, N. Y.; Wang, L. L.; Wang, F. L.; Luan, C.; Liu, J.; Li, Z. L.; Gu, Q. S.; Liu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15413.
- [7] Frings, M.; Bolm, C.; Blum, A.; Gnam, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 225.
- [8] Wang, P. Z.; Wu, X.; Cheng, Y.; Jiang, M.; Xiao, W. J.; Chen, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956.

(Cheng, F.)