镍氢催化对映选择性氢胺化反应合成手性芳基胺、烷基胺和酰胺

孔令恒 李兴伟*

(陕西师范大学化学化工学院 胶体与界面化学教育部重点实验室 西安 710062)

NiH-Catalyzed Enantioselective Hydroamination to Synthesize Chiral Arylamines, Alkylamines and Amides

Kong, Lingheng Li, Xingwei*

(Key Laboratory of Applied Surface and Colloid Chemistry of Ministry of Education, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062)

光学纯胺类化合物因其独特的结构广泛存在于天然产物、药物分子中^[1]。最近,基于自由基或金属催化的不对称氢胺化反应(将胺基基团以较高的区域、立体选择性组装到烯烃分子上)成为合成胺类分子的重要手段^[2,3]。Knowles 课题组^[3]利用不对称质子耦合电子转移(PCET)策略,实现了分子内氢胺化反应; Buchwald 课题组^[4]和 Miura 课题组^[5]分别报道了基于 CuH 催化的氢胺化反应,合成一系列高对映选择性的胺或酰胺类化合物。尽管烯烃的不对称氢胺化领域已经取得了上述进展,但直接利用商业可得的硝基芳烃作为胺化试剂来合成 α -手性芳基胺化合物仍具有十分重要的意义。

近年来, NiH 催化的烯烃不对称还原氢官能化反应成为不对称构建 C—C 键的重要方法(图 1)^[6-7]。南京大学化学化工学院朱少林教授^[8]推测上述策略也可以拓展到不对称氢胺化反应中,实现不对称构建 C—N 键。首先通过配体协助的立体控制 *syn*-氢镍化反应,形成高对映选择性苄基烷基镍中间体;接着发生立体专一的 N—O 键插入,形成三价镍中间体;最后发生还原消除,得到高对映选择性的 α -手性胺化合物(图 2)。基于上述假设,朱少林课题组^[8]利用简单、易制备的手性 *N,N*-双噁唑啉作为配体,商业可购买的硝基芳烃和 CuH 化学中常用的亲电胺化试剂作为偶联组分,实现了首例 NiH 催

化的不对称氢胺化反应,合成了一系列高对映选择性苄基芳基胺、烷基胺和酰胺。

图2 NiH 催化对映选择性氢胺化

Figure 2 Enantioselective NiH-catalyzed hydroamination

为验证该策略的可行性,该课题组首先以硝基芳烃作为芳基胺化试剂,对苯乙烯对映选择性氢胺化进行探究。发现以 $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂, *N,N*-双噁唑啉 **L1** 作为配体,加入三甲氧基硅烷、碘化钠、锌粉和三氯化铝,在 0 °C 下于甲苯溶液中反应 24 h,反应能够以 76% 分离收率和 92% *ee* 得到相应目标产物。对照实验表明碘化钠对反应的影响较大,不加则反应不能发生;体系中加入的锌粉、三氯化铝均能够提高反应活性。

得到最优反应条件后,考察了底物的适用范围(表 1)。反应的兼容性较好,各种取代的烯烃和硝基芳烃均

图1 NiH 催化 C—C 键构建

Figure 1 The construction of C—C bond by NiH catalysis

* Corresponding author. E-mail: lixw@snnu.edu.cn. Published online December 1, 2021.

表 1 部分底物拓展
Table 1 Part of the substrate scope

^a 15 $^\circ\text{C}$, 5.5 equiv. $(\text{MeO})_3\text{SiH}$, 1.0 equiv. NaI; ^b 2.4 equiv. tBuOH , 1,4-dioxane/DMA (4:1, 0.2 mol/L).

适用于该反应。还把 *N*-偶联试剂的种类拓展到羟胺衍生物和 1,4,2-二噁唑-5-酮类衍生物, 实现了 71 种不同底物的对映选择性氢胺化反应, 以中等到优秀的产率和优秀的对映选择性得到了苄基芳基胺、烷基胺和酰胺, 最高可达 95% ee。此外, 该反应体系可以放大至克级规模。

最后对反应机理进行探究(图 3), 烯烃的 *Z,E*-构型对反应的立体选择性影响较大, *E* 式烯烃得到氢胺化产物 ee 值较高, 初步说明烯烃参与的氢金属化过程影响着反应的对映选择性。将 β -氘代烯烃投入反应中, 只得到立体单一的一种非对映异构体产物, 这进一步说明反应的对映选择性决定步骤为 *syn*-氢镍化过程。为了进一步探究反应的氢镍化过程, 进行了氘代和非氘代烯烃的交叉实验, 发现分离的产物中没有发生分子间 H/D 交换, 这说明 NiH/NiD 物种的氢镍化过程是不可逆的。

总之, 朱少林课题组发展了 NiH 催化的不对称

图 3 机理实验

Figure 3 Mechanistic experiments

氢胺化反应, 高效构筑一系列高对映选择性的芳基胺、烷基胺和酰胺. 该反应体系表现出了良好的官能团兼容性, 可以实现商业可获得的硝基芳烃、羟胺衍生物和1,4,2-二噁唑-5-酮类三种胺源的氢芳基胺化、氢烷基胺化和氢酰胺化反应, 为高光学纯胺类化合物的合成提供了新途径.

References

[1] Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4126.

- [2] Liu, R. Y.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1229.
- [3] Roos, C. B.; Demaerel, J.; Graff, D. E.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5974.
- [4] Zhu, S.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15746.
- [5] Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830.
- [6] Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299.
- [7] Wang, Z.; Yin, H.; Fu, G. C. *Nature* **2018**, *563*, 379.
- [8] Meng, L.; Yang, J.; Duan, M.; Wang, Y.; Zhu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 23584.

(Cheng, F.)