

2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)促进的无环仲胺与酮的
电化学对映选择性氧化偶联

陆瑞敏 郭 昌*

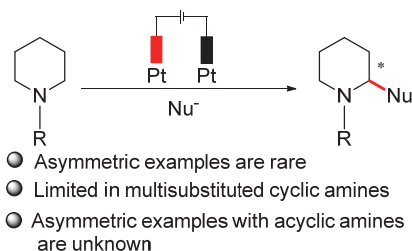
(中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家研究中心 合肥 230026)

2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxy (TEMPO)-Enabled Electrochemical
Enantioselective Oxidative Coupling of Secondary
Acyclic Amines with Ketones

Lu, Ruimin Guo, Chang*

(Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, University of Science and
Technology of China, Hefei 230026)

一直以来电化学都受到广泛的关注,相比于传统有机化学,电化学通过电极上的电子得失替代了有毒有害的强氧化剂和还原剂的使用^[1]. 由于电流、电位的可调控性,化学家们通过电化学的方法能够很好地控制有机合成中氧化还原的进程. 电化学通过得失电子可以在反应中构建活泼中间体,实现很多新型的反应^[2]. 早在1975年,Shono课题组^[3]通过电化学氧化的方法实现了环胺 α 位的官能团化,虽然后来Shono氧化得到了进一步的发展,但高对映选择性的Shono类型的氧化反应仍然很少,且受到环胺取代基的限制(Scheme 1). 因此,无环仲胺的不对称Shono氧化仍具有很大的挑战和研究价值.



图式 1 不对称 Shono 氧化
Scheme 1 Asymmetric Shono oxidation

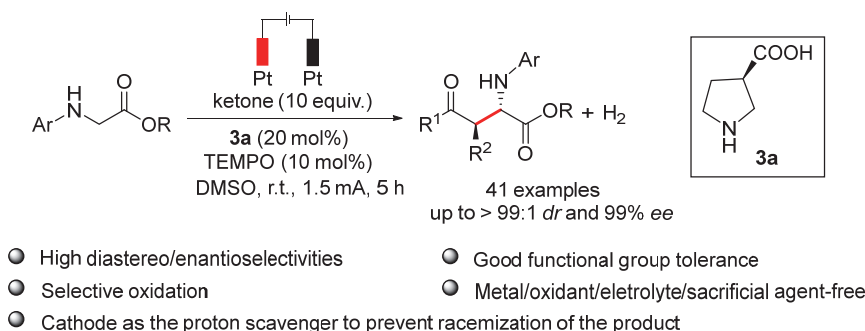
众所周知,氨基酸作为组成生命体的最重要的基本单位,在生物、医药等方面发挥着重要的作用^[4]. 通过对甘氨酸酯进行修饰可以得到一系列氨基酸及其衍生

物^[5]. 如今,甘氨酸酯通常在过渡金属催化下进行不对称氧化偶联,但要想实现甘氨酸酯与酮的直接偶联,仍然存在很大的挑战. 首先,不对称催化体系和强氧化剂并不兼容,且有机氨催化剂及其形成的烯胺中间体在强氧化剂下也不稳定^[6]. 其次,甘氨酸酯作为仲胺可能会与有机氨催化剂发生竞争反应,使得产物的对映选择性难以控制^[7]. 此外,酸性添加剂的使用,促进烯胺和亚胺的互变异构,导致产物消旋^[8]. 同时,二级胺及其偶联产物的氧化电位十分接近,很难选择合适的化学氧化剂选择性地氧化底物而不影响产物的对映选择性和稳定性. 最初甘氨酸酯与丙酮的不对称氧化偶联,是在手性胺配体和过渡金属催化下,以过氧化叔丁醇(TBHP)作为氧化剂实现的,但其产率和对映选择性都很低. 因此,以高的产率和对映选择性实现甘氨酸酯和酮的直接偶联仍具有很大的挑战.

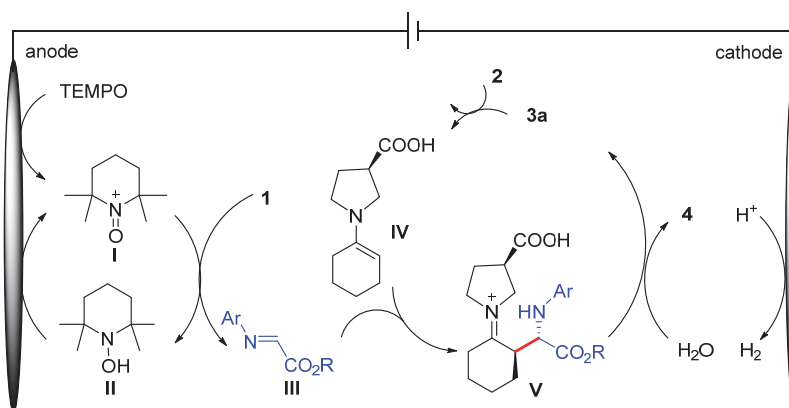
近期,中国科学院上海有机化学研究所梅天胜课题组利用 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)作为媒介,在电化学条件下通过脯氨酸催化实现了甘氨酸酯与酮的不对称氧化偶联反应(Scheme 2)^[9].

该方法利用 TEMPO 作为氧化还原媒介,降低反应的氧化电位,加速电子在电极表面转移,实现了底物的选择性氧化. 该反应过程不需要金属催化剂、化学氧化剂和电解质的参与,作者推测电化学阴极进行的析氢反应可以移除体系中多余的质子,避免了质子介导的产物

* Corresponding author. E-mail: guochang@ustc.edu.cn. Published online December 9, 2021.



图式 2 非环状仲胺的不对称 Shono 氧化偶联
Scheme 2 Asymmetric Shono-type oxidation coupling with acyclic amines



图式 3 TEMPO 促进的无环仲胺与酮氧化偶联的机理
Scheme 3 Mechanism of TEMPO-enabled oxidative coupling of secondary acyclic amines with ketones

消旋化, 从而得到了高对映选择性的产物. 为了体现该方法宽广的底物适用范围, 研究人员研究了多种不同的 *N*-芳基甘氨酸酯与环己酮的反应, 一系列不同取代基取代的甘氨酸酯都以较好的收率、高的对映选择性和非对映选择性得到相应的偶联产物.

为进一步探究反应机理, 作者通过一系列控制实验, 并根据实验结果提出相应合理的反应机理(Scheme 3). 首先, TEMPO 先于底物被阳极氧化生成 **I**, 再与甘氨酸酯反应得到 TEMPO-H **II** 和亚胺 **III**, 中间体 TEMPO-H **II** 在阳极再次被氧化生成 **I**. 同时脯氨酸催化剂 **3a** 与底物酮 **2** 结合产生烯胺 **IV**, **IV** 对 **III** 进行亲核进攻生成亚胺中间体 **V**, 水解得到偶联产物 **4** 和脯氨酸催化剂 **3a**. 反应过程中产生的质子在阴极发生还原反应, 以氢气的方式离去, 消除了质子对对映选择性控制的影响. 该方法通过阳极氧化和有机催化剂相结合,

实现了具有高对映选择性和高非对映选择性的甘氨酸酯与酮的偶联, 为今后氨基酸及其衍生物的不对称合成研究提供了很好的策略, 发挥着重要的积极促进作用.

References

- [1] Roeckl, J. L.; Pollok, D. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 45.
- [2] Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Nielsen, L. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 129.
- [3] Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264.
- [4] Thompson, M.; Scholz, C. *Nanomaterials* **2021**, *11*, 1119.
- [5] Huo, C.; Yuan, Y.; Wu, M.; Jia, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13544.
- [6] Yang, X.; Xie, Z.; Li, Y. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4741.
- [7] Xie, J.; Huang, Z.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 10181.
- [8] Garg, Y.; Tanaka, F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4542.
- [9] Wang, Z. H.; Gao, P. S.; Wang, X.; Gao, J. Q.; Mei, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15599.

(Lu, Y.)