

## 大环配体效应促进的锰催化烯丙醇的不对称形式氢胺化反应

刘晨光 王玉杰 刘 强\*

(清华大学化学系基础分子科学中心 北京 100084)

## Manganese-Catalyzed Asymmetric Formal Hydroamination of Allylic Alcohols Enabled by a Remarkable Macrocyclic Ligand Effect

Liu, Chenguang Wang, Yujie Liu, Qiang\*

(Center of Basic Molecular Science, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)

发展新型手性配体对实现高效的催化不对称反应有着至关重要的作用。得益于超分子化学的发展,将手性配位基团引入大环骨架中,为新型手性配体的创制提供了切实可行的方法<sup>[1]</sup>。大环配体本身含有可以容纳金属中心的空腔,在增强底物与催化剂相互作用进而促进反应性方面具有独特的优越性<sup>[2]</sup>。近二十年来,将大环配体应用于催化反应研究受到了广泛的关注<sup>[3]</sup>,然而其在不对称催化中的应用报道较少<sup>[4]</sup>。因此,发展结构刚性、位阻和电子效应易调的新型手性大环配体及其不对称催化新反应是具有挑战但前景广阔的研究方向。

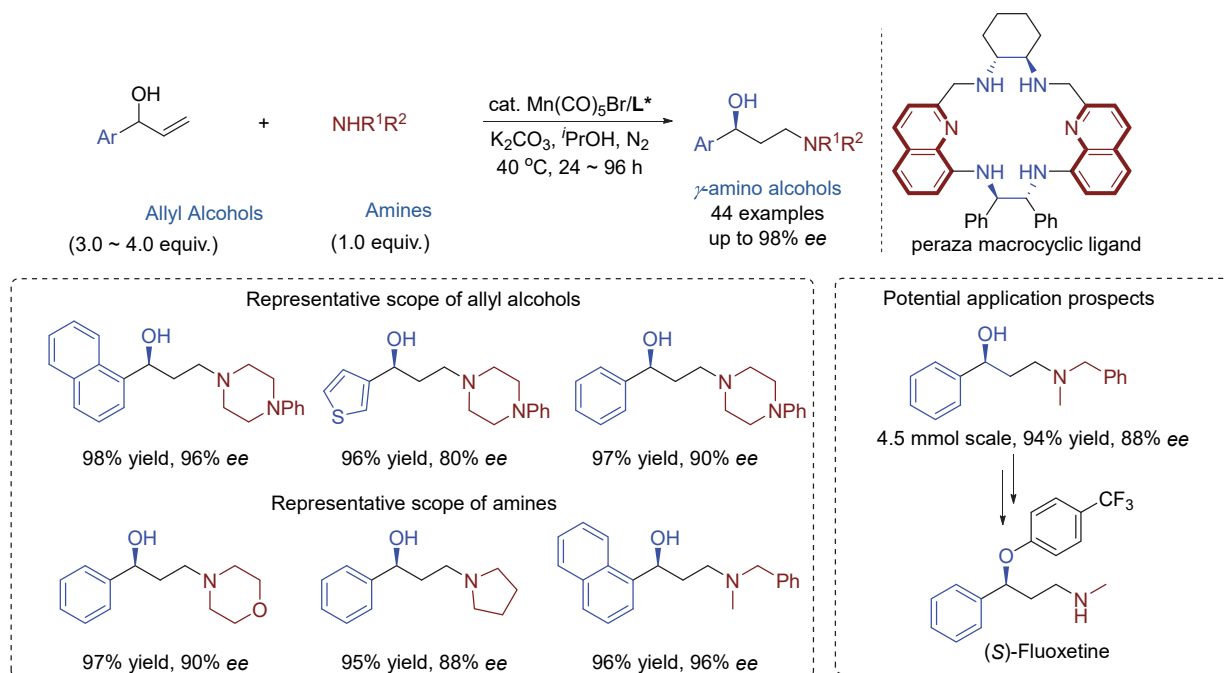
烯丙基醇的催化不对称氢胺化反应是合成手性  $\gamma$ -氨基醇的重要方法<sup>[5]</sup>,然而目前可以实现该类转化的催化剂主要依赖于以钌为代表的贵金属<sup>[6]</sup>。因此,发展廉价易得且生物兼容性强的丰产金属催化剂代替现有的贵金属催化体系实现该反应<sup>[7]</sup>,在降低生产成本及绿色环保等方面具有重要的意义。锰作为地壳中储量第三的过渡金属,已经在催化不对称氢化和转移氢化等反应中表现出优良的反应活性和选择性<sup>[8]</sup>。发展基于锰催化剂的新型不对称催化反应具有广阔的发展前景。

近日,中国科学院化学研究所范青华团队与陈辉团队<sup>[9]</sup>合作报道了一种新型手性  $N_6$ -型大环配体,并成功将其应用于锰(I)催化烯丙醇不对称形式反马式氢胺化反应,以优异的收率(高达 99%)和对映选择性(高达 98%)合成了一系列手性  $\gamma$ -氨基醇衍生物(Scheme 1)。该大环配体是由两个不同的手性邻二氨基官能团和两个喹啉单元组成的  $C_2$  对称分子,合成简单,结构丰富可调,有利于催化反应过程中的手性控制;配体骨架中具有六个氮原子,包含两个  $sp^2$  氮供体原子和两组  $sp^3$  氮供

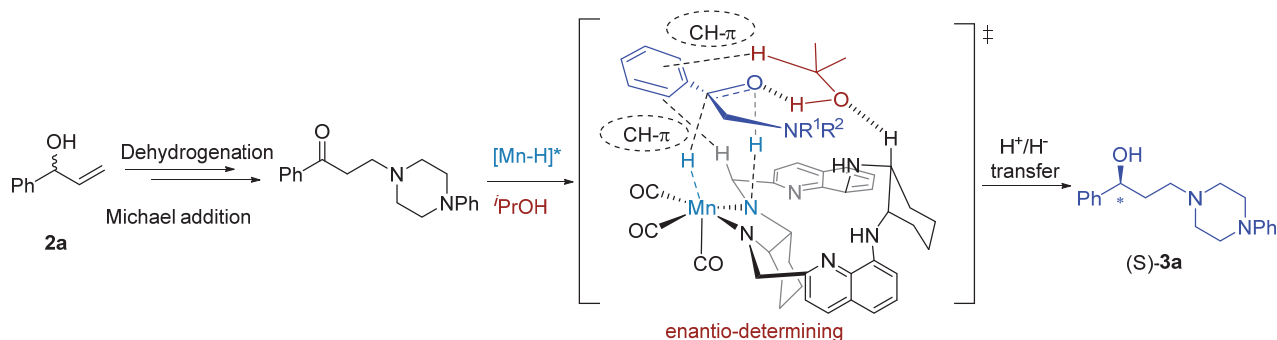
体原子,有利于进行多种模式的配位。此外, NH 单元可能直接或间接参与催化过程,通过与底物形成的氢键作用或者  $NH-\pi$  弱相互作用,从而提高反应活性及选择性。为了阐明催化剂的构效关系,作者进一步合成了相应的锰(I)配合物。单晶结构分析表明,锰原子与手性二烷基胺单元进行配位形成双齿配位的锰络合物。该催化体系条件温和,对含有不同芳基取代的烯丙基醇具有很好的兼容性。此外,一系列二级胺底物均可顺利地参与反应,以优异的收率和对映选择性得到手性  $\gamma$ -氨基醇。值得指出的是,该方法还可以实现产物的克级制备,并用于抗抑郁药物(S)-氟西汀关键中间体的合成,进一步说明了该催化体系的应用前景。

基于一系列机理实验及相关文献背景,作者推测该反应通过借氢模式进行。首先,体系中原位形成的锰配合物被碱活化生成的氨基锰配合物催化烯丙醇脱氢生成催化活性物种  $Mn(I)-H$  配合物与  $\alpha,\beta$ -不饱和酮中间体,后者与胺类底物进行 Michael 加成反应生成  $\beta$ -氨基酮中间体。最后,  $Mn(I)-H$  配合物与  $\beta$ -氨基酮中间体发生协同的不对称负氢/质子转移生成最终产物,该步骤也是反应的对映选择性控制步骤。最后,作者结合密度泛函理论(DFT)计算对手性大环配体在负氢转移过程中的对映选择性诱导机制进行了研究。溶剂异丙醇分子通过氢键作用参与到负氢转移的过渡态中,配体中的五个氮原子可与金属中心、异丙醇分子和  $\beta$ -氨基酮中间体发生多种非共价相互作用,从而表现出独特的大环效应。在优势过渡态中,  $\beta$ -氨基酮中间体的苯环与配体苄位以及异丙醇甲基上的氢原子间的  $CH\cdots\pi$  相互作用在控制氢转移过程中的面选择性方面起到了关键作用(Scheme 2)。

\* Corresponding author. E-mail: qiang\_liu@mail.tsinghua.edu.cn. Published online July 12, 2022.



图式 1 锰催化烯丙醇的不对称形式氢胺化反应  
Scheme 1 Mn-Catalyzed asymmetric formal hydroamination of allylic alcohols



图式 2 反应对映选择性的控制  
Scheme 2 Control of enantioselectivity

综上, 利用所开发的新型手性  $\text{N}_6$ -型大环配体, 首次实现了丰产金属催化的烯丙醇的形式不对称氢胺化反应, 以优异的收率和对映选择性合成了一系列手性  $\gamma$ -氨基醇衍生物. 与此前报道的双膦双胺配位钌催化体系不同的是, 活性锰催化剂可以在反应中原位形成以实现配体的快速筛选. 值得注意的是, 大环配体上多个配位基团与底物的非共价相互作用在负氢转移过渡态中对控制对映选择性起到了关键作用, 体现了大环配体独特的优越性. 该工作为将大环骨架引入新型手性配体的设计提供了重要的新思路.

## References

- [1] Kaya, Z.; Bentouhami, E.; Pelzer, K.; Armspach, D. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *445*, 214066.
- [2] Frydrych, R.; Ślepokura, K.; Bil, A.; Gregoliński, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5695.
- [3] (a) Rose, E.; Andrioletti, B.; Zrig, S.; Quelquejeu-Ethève, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 573.  
(b) Tseberlidis, G.; Intrieri, D.; Caselli, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 3589.
- [4] Li, Y.; Yu, S.; Wu, X.; Xiao, J.; Shen, W.; Dong, Z.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4031.
- [5] Nakamura, Y.; Ohta, T.; Oe, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7459.
- [6] Xu, R.; Wang, K.; Liu, H.; Tang, W.; Sun, H.; Xue, D.; Xiao, J.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 21959.
- [7] Ma, W.; Zhang, X.; Fan, J.; Liu, Y.; Tang, W.; Xue, D.; Li, C.; Xiao, J.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13506.
- [8] Wang, Y.; Wang, M.; Li, Y.; Liu, Q. *Chem* **2021**, *7*, 1180.
- [9] Li, F.; Long, L.; He, Y.-M.; Li, Z.; Chen, H.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202972.

(Zhao, C.)