

## 钯催化 1,3-烯炔不对称连续氢胺化反应合成手性咪唑烷酮

张 鸽 张 前\*

(东北师范大学化学学院 长春 130024)

## Palladium-Catalyzed Asymmetric Sequential Hydroamination of 1,3-Enynes

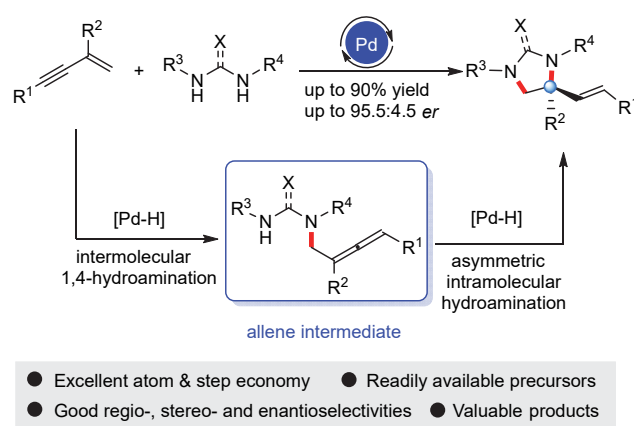
Zhang, Ge Zhang, Qian\*

(Faculty of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024)

过渡金属催化不饱和烃的氢胺化反应是获得各种功能化的烷基胺以及烯丙胺的一种非常有价值的策略,已被应用于许多药物和天然产物的合成<sup>[1]</sup>. 串联反应策略可以步骤经济性地快速构建复杂分子骨架<sup>[2]</sup>. 利用串联的氢胺化反应连续构建 C—N 键,可获得结构、种类丰富的含氮杂环,然而,通过过渡金属催化的连续氢胺化反应还有待发展. 关键的挑战在于需要建立一个有效的催化体系来同时完成不同氢胺化反应的连续进行. 此外,为了获得所需的连续氢胺化产物,催化剂需要在每个步骤中表现出较高的区域选择性、化学选择性以及立体选择性. 迄今为止,这类催化体系的例子报道很少. 尽管早些年 Yamamoto<sup>[3]</sup>和 Hartwig<sup>[4]</sup>等相继报道了钯催化的 2-取代丁烯-3-炔和环庚三烯与胺类化合物的连续分子间氢胺化反应,分别合成了重要的 1,4-二胺和 *N*-杂双环托品烯. 而进一步开发连续的不对称氢胺化反应仍是非常重要的且具有挑战性的课题.

咪唑烷酮类化合物是许多生物活性分子和药物重要结构单元,包括维生素(biotin)、咪达普利(imidapril)和生物碱 agelastatin<sup>[5]</sup>. 近日,中国药科大学药物化学系、天然药物国家重点实验室姚和权、林爱俊及合作者<sup>[6]</sup>以 1,3-烯炔和尿素等多种二胺为原料,在钯催化下实现了连续氢胺化反应,合成了一系列咪唑烷酮、噻二唑烷和咪唑烷类化合物(Scheme 1). 同时,作者使用手性双膦配体(*S*)-SEGPHOS, 选择空间位阻较大的 3,5-二叔丁基苯甲酸作为添加剂,实现了不对称连续氢胺化反应.

该反应条件温和,具有优异的区域、化学和对映选择性. 一系列芳基取代的烯炔和脲类都能以良好的收率



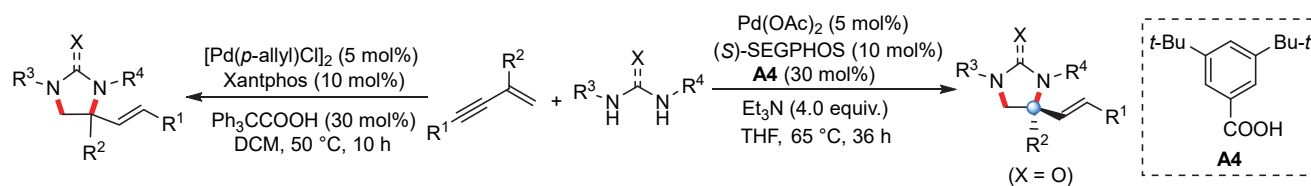
图式 1 钯催化 1,3-烯炔的连续氢胺化

Scheme 1 Palladium-catalyzed sequential hydroamination of 1,3-enynes

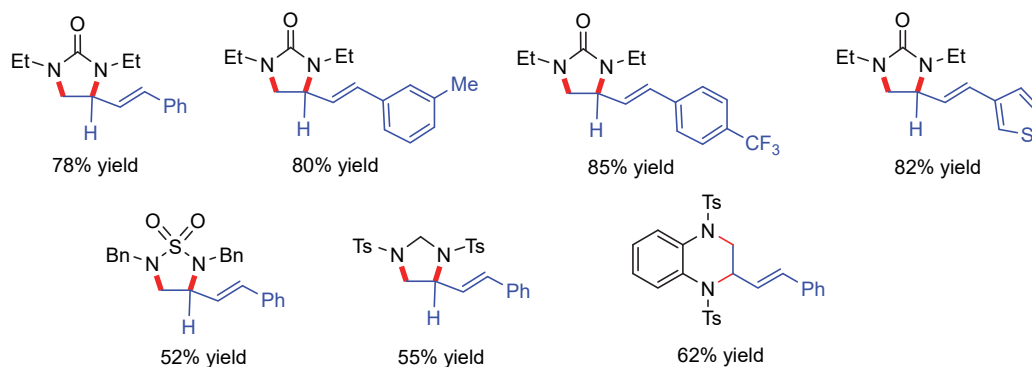
和对映选择性得到相应的手性咪唑烷酮衍生物(Scheme 2). 当使用(*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP 作为手性配体时,烷基取代的烯炔也可以很好地适用于该反应,有效扩展了烯炔底物部分的适用范围. 另外,对于非对称性的脲类原料,也能以优异的区域选择性和中等到良好的对映选择性得到预期的手性咪唑烷酮. 这种不对称连续氢胺化策略还可以用于构建手性氮杂季碳立体中心. 该方法可以克级规模制备相应的手性咪唑烷酮,并且该产物可进一步转化为其他有价值的手性化合物,体现其方法学潜在的利用价值.

机理研究表明,烯炔与脲在钯催化下首先经历分子间 1,4-氢胺化反应,生成关键的氮甲基取代的联烯中间体,随后经分子内氢胺化反应得到咪唑烷酮产物. 作者

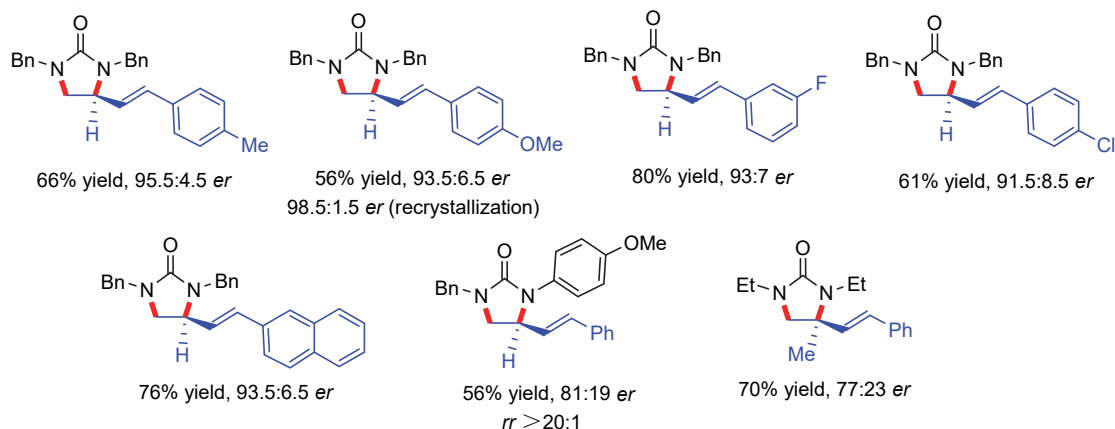
\* Corresponding author. E-mail: zhangq651@nenu.edu.cn. Published online August 29, 2022.



(A) Selected examples for imidazolidinones and their analogues



(B) Selected examples for chiral imidazolidinones

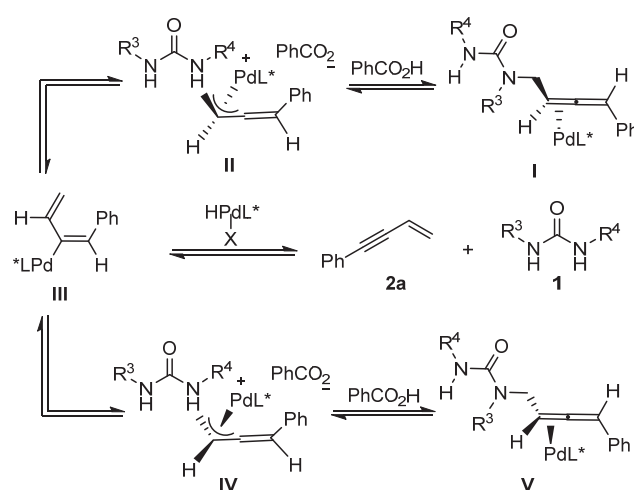


图式 2 代表性的产物

Scheme 2 Representative products

通过系列实验研究了这种有趣的对映选择性控制历程. 其中, 第一个 C—N 键的形成是可逆的, 中间体联烯可以通过 C—N 键断裂回到烯炔 **2a** 和尿素 **1** 原料 (Scheme 3). 这种可逆的过程将导致联烯两个对映体 **I** 和 **V** 通过烯基-Pd 中间体 **III** 相互转化<sup>[7]</sup>. 另外, 分子内的氢胺化构建第二个 C—N 键的过程是不可逆的慢步骤. 因此, 反应遵循 Curtin-Hammett 原则<sup>[8]</sup>, 经历动态动力学拆分控制反应的对映选择性, 最终形成对映体富集的咪唑烷酮产物.

综上, 姚和权和林爱俊团队发展了一种钯催化 1,3-烯炔与各种二胺的连续氢胺化反应, 并实现了该反应的不对称转化, 合成了系列手性咪唑烷酮衍生物, 为合成具有三取代或四取代立体中心的咪唑烷酮、噻唑烷以及咪唑烷类化合物提供了一种有效途径.



图式 3 潜在的联烯外消旋化途径

Scheme 3 Potential allene racemization pathways

## References

- [1] Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596.
- [2] Zeng, X. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6864.
- [3] Radhakrishnan, U.; Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1037.
- [4] Sakai, N.; Ridder, A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8134.
- [5] Saibabu Kotti, S. R. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101.
- [6] Li, Q.; Fang, X.; Pan, R.; Yao, H.; Lin, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 11364.
- [7] Horváth, A.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Commun.* **2004**, 964.
- [8] Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.

(Cheng, F.)