

有机硫醚催化的烯丙基磺酰胺的对映选择性分子间碘代双官能团化

曹仁飞 陈志敏*

(上海交通大学化学化工学院 上海市手性药物分子工程重点实验室 上海 200240)

Organosulfide-Catalyzed Enantioselective Intermolecular Iodination
Difunctionalization of Allylic Sulfonamides

Cao, Ren-Fei Chen, Zhi-Min*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs,
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

含碘有机化合物在有机合成中发挥着重要的作用,因为该类化合物不仅可作为一种重要的有机合成中间体,而且存在于海洋天然产物和药物分子中。其中构筑含碘化合物的一种直接有效的策略就是亲电碘代反应,特别是烯烃的亲电碘代双官能团化反应^[1]。该类反应以其独特的合成优势在过去几十年得到了较多的关注。首先是该类反应可以在温和的条件下向双键上同时引入碘和另一亲核基团,增加了化合物基团的多样性;其次是因为含碘的生物活性分子例如海洋天然产物具有易修饰的特点,这为合成各种有价值的复杂化合物提供了一个良好的平台;最后是因为亲电性碘的特殊反应性和碘鎓离子中间体的生成,使得一些挑战性的底物转化为目标产物成为可能,而这些产物通过其他的亲电试剂是难以实现的。

尽管该类反应具有巨大的优势,但是在催化不对称合成的相关报道却相对较少。早期烯烃的催化不对称亲电碘代官能团化反应主要集中于烯烃的分子内环化反应,例如手性布朗斯特酸催化^[2]、手性阴离子相转移催化^[3]的碘氧化或碘胺化。而对于分子间的反应则更具有挑战性,究其原因可能是受亲电物种的反应活性和手性碘鎓离子中间体易消旋化的影响^[4],故其相关不对称催化的报道也更少(Scheme 1a)。目前仅有的几例高对映选择性合成是通过金属催化实现的,其关键步骤依赖于一些特殊底物或亲核试剂,导致普适性并不广泛且应用也受到了极大的限制。如何扩大烯烃底物和亲核试剂的范围成为该领域需要进一步解决的问题,同时对于有机催化的不对称分子间亲电碘代双官能团化反应目前尚无

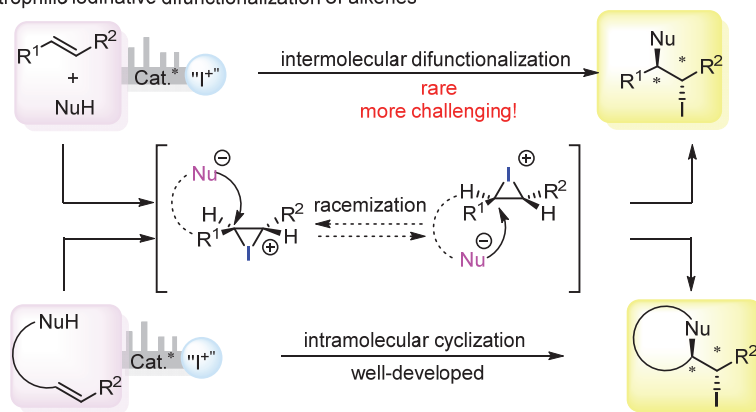
报道。

近年来,不对称的硫族路易斯碱催化得到了广泛关注,特别是在以烯烃为底物等不饱和化合物的不对称亲电官能团化反应。Denmark 课题组^[5]、杨英洋课题组^[6]、陈志敏课题组^[7]等在这方面取得了优异的成绩。中山大学化学学院赵晓丹课题组^[8]也一直致力于该领域,利用他们课题组自主发展的茛骨架的手性硫/硒催化剂,实现了一系列高创新性且极具挑战的烯烃的高对映选择性亲电硫官能团化和氯官能团化。近日,该课题组利用基于茛骨架的手性硫催化剂实现了烯丙基磺酰胺的不对称分子间碘代双官能团化反应^[9],这是第一例有机催化的高对映选择性烯烃分子间碘代双官能团化反应,为碘代手性分子的模块化合成提供了一条便捷的途径(Scheme 1b)。

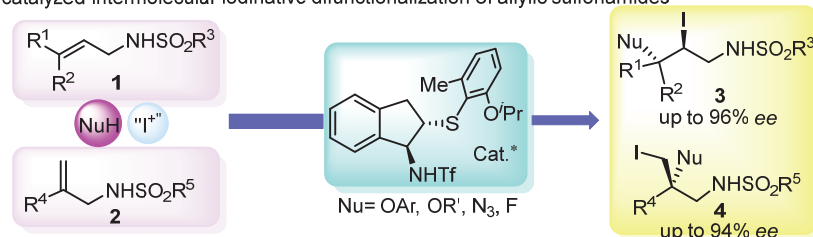
经过对反应条件细致的优化,作者得到的最优条件是以手性硫路易斯碱作催化剂(Cat.*),二碘海因作亲电碘试剂,酚类化合物作亲核试剂,甲基磺酸或三异丙基硅基三氟甲磺酸酯作酸促进剂,在-78 °C的条件下 γ,γ -二取代烯丙基磺酰胺以良好的收率和优异的对映选择性和非对映选择性转化为手性碘代醚类化合物(Scheme 2)。当以*N*-碘代糖精为亲电试剂时,1,1-二取代烯丙基磺酰胺类底物也适用于该体系。对于各种取代基的底物和酚类亲核试剂均有良好的适用性。随后作者对亲核试剂的类型进行了拓展,醇类,氟和叠氮均可作为亲核基团。值得注意的是,该反应同样适用于二级醇如环己醇作亲核试剂,得到的手性大位阻醚类化合物是其他方法难以实现的。同时,该反应体系实现了烯烃的催化不对称碘

* Corresponding author. E-mail: chenzhimin221@sjtu.edu.cn. Published online October 12, 2022.

(a) Asymmetric electrophilic iodination difunctionalization of alkenes

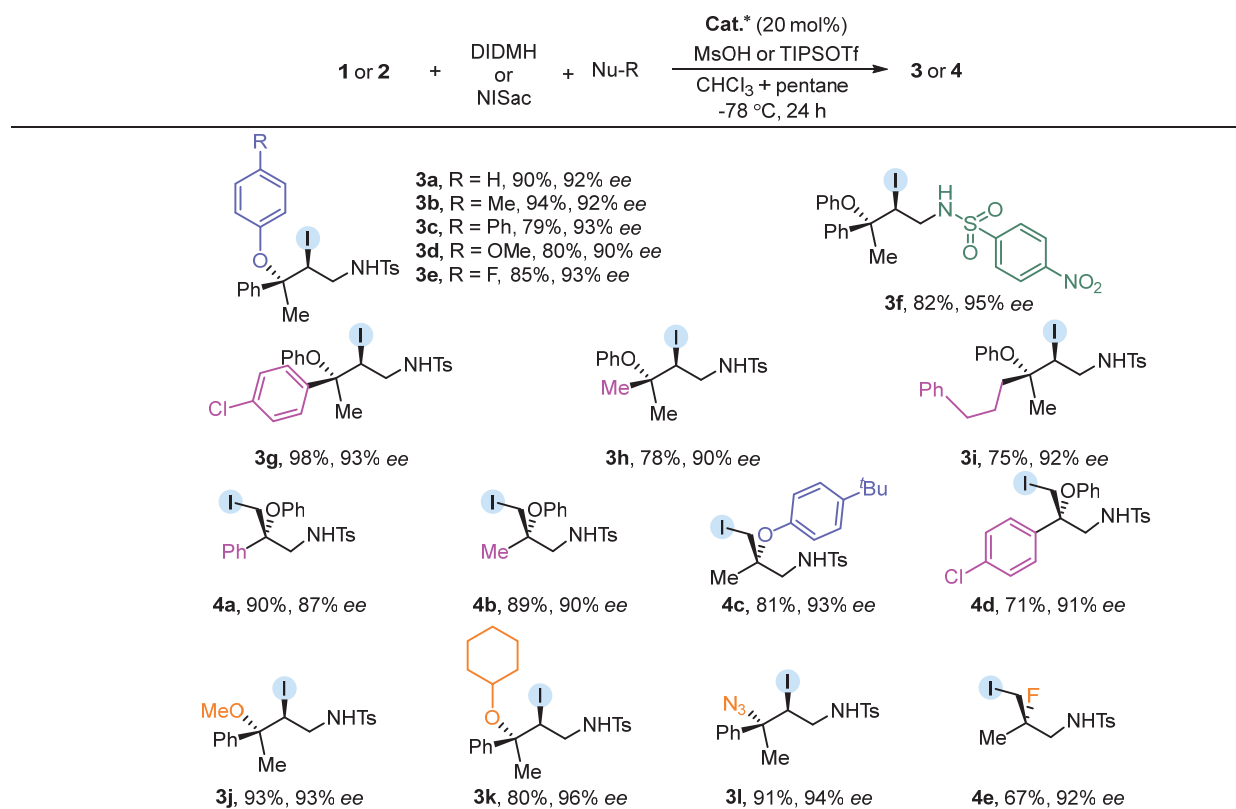


(a) Chiral sulfide-catalyzed intermolecular iodination difunctionalization of allylic sulfonamides



图式 1 烯烃的催化不对称碘代官能团化

Scheme 1 Asymmetric catalytic iodofunctionalization of alkenes



图式 2 各种烯烃底物和亲核试剂的催化不对称碘代官能团化

Scheme 2 Asymmetric catalytic iodofunctionalization of various alkenes and nucleophiles

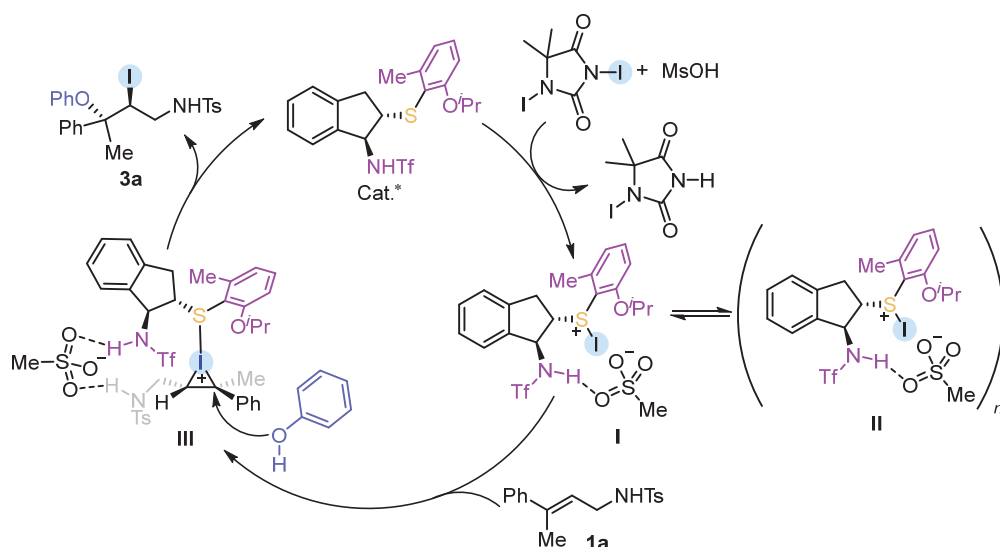
氟化和三取代烯烃的催化不对称碘叠氮化。为了证明反应的实用性，作者也进行了一系列的衍生化，通过重排

或取代反应转化为 α -芳基酮、手性二级胺、氮杂环丙烷等手性化合物，对映选择性都能得到好的保持。

最后作者对反应机理进行了研究(包括底物和催化剂之间的氢键效应, 不同条件下底物和苯酚和碘试剂的反应, 苯酚和碘代苯酚的竞争反应, 产率时间关系图, 催化剂级数和非线性效应研究), 结合实验与文献报道, 作者推测的反应机理如 Scheme 3 所示: 首先, 在甲基磺酸的活化下, 手性含硫路易斯碱催化剂和二碘海因反应得到可能的硫捕获的碘离子中间体 **I**。根据观察到的负非线性效应和催化剂的分数级数, 单聚体 **I** 可能聚合生成低聚物 **II**, 并作为反应的静息态, 且 **I** 和 **II** 之间的含量保持平衡。随后与底物烯烃的 *Si* 面反应得到碘鎓离子中间体 **III**, 其中甲基磺酸通过氢键将催化剂与底物相

连, 使得催化剂对底物具有更好的面选择性。最后, 中间体 **III** 经过亲核试剂的进攻开环得到目标产物。

总之, 赵晓丹课题组利用自主发展的茛骨架手性硫催化剂, 实现了烯丙基磺酰胺的不对称分子间碘代双官能团化反应, 该反应具有广泛的底物适用性, 同时亲核试剂从酚类延伸至醇类、氟和叠氮, 以良好的收率和优异的对映选择性和非对映选择性得到了一系列碘代手性分子, 并可转化为 α -芳基酮、手性二级胺、氮杂环丙烷等手性化合物。这是第一例有机催化的高对映选择性烯烃分子间碘代双官能团化反应, 为模块化合成碘代手性分子提供了一条便捷的途径。



图式 3 可能的催化循环
Scheme 3 Proposed catalytic cycle

References

- [1] Nolsøe, J. M. J.; Hansen, T. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3051.
- [2] Payne, J. L.; Deng, Z.; Flach, A. L.; Johnston, J. N. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 7318.
- [3] Wang, Y.-M.; Wu, J.; Hoong, C.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928.
- [4] Denmark, S. E.; Burk, M. T.; Hoover, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232.
- [5] Matviitsuk, A.; Panger, J. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19796.
- [6] Chen, F.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1232.
- [7] Luo, H.-Y.; Li, Z.-H.; Zhu, D.; Yang, Q.; Cao, R.-F.; Ding, T.-M.; Chen, Z.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2943.
- [8] Liao, L.; Zhao, X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2439.
- [9] Liao, L.; Xu, X.; Ji, J.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 16490.

(Lu, Y.)