

羰基催化无保护炔丙胺直接不对称 α -C—H 官能化反应

吴增华 段伟良*

(陕西师范大学化学化工学院 西安 710119)

Direct Asymmetric α -C—H Functionalization of N-Unprotected Propargylic Amines by Carbonyl Catalysis

Wu, Zenghua Duan, Weiliang*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119)

炔丙胺,特别是手性的炔丙胺,不仅仅是天然产物和药物的重要组成部分^[1],也是构建生物活性分子的通用合成单元^[2].未保护炔丙胺与亲电试剂的直接不对称 α -C—H 加成(图 1),为获取 α -取代手性炔丙胺提供了一种可供选择的方法.但是,由于炔丙胺的 α -C—H 键的酸性很低 [$pK_a \approx 42.6$, 二甲基亚砜(DMSO)溶液],这使其难以去质子化生成具有活性的 α -氨基碳负离子.而且未受保护的 NH_2 和碳碳叁键^[3]都是高活性官能团,可能会阻止预期反应的发生或毒害催化剂.由于上述两个因素,该对映选择性转化过程一直尚未实现.

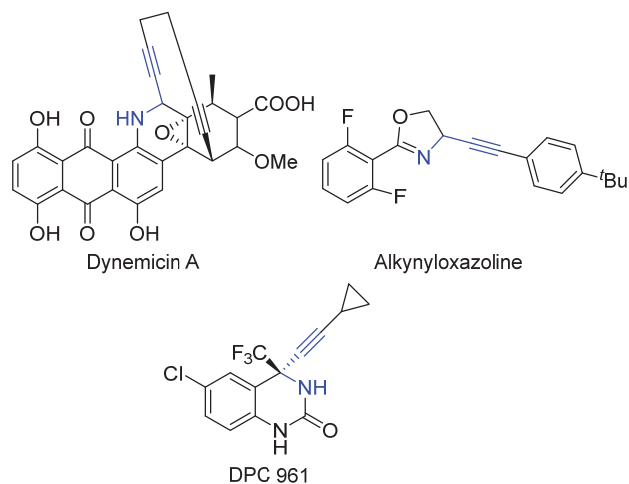


图 1 代表性的生物活性炔丙胺

Figure 1 Representative bioactive propargylic amines

炔丙胺转化的常用策略一般是通过给 NH_2 预装保护基团并使用强碱实现了炔丙胺的 α -C—H 官能团化反应.例如, NH_2 被保护的炔丙胺在强碱的作用下产生活

性 α -氨基碳负离子或 N-联烯中间体,之后与酮^[4]、羰基衍生物^[5]或二苄基化合物^[6]等亲电试剂反应生成相应的 α -取代炔丙胺.除此之外,光学活性炔丙胺的构建,还需要使用手性保护基团或者手性亲电试剂.

上海师范大学化学与材料科学学院赵宝国课题组一直致力于研究基于维生素 B_6 的仿生催化化学,对维生素 B_6 相关的酶进行多层次模拟,发展仿生反应和仿生催化体系.受到生物过程的启发,该团队利用适当的醛或酮催化伯胺的直接不对称 α -C—H 官能团化反应,且不需要 NH_2 基团的预保护.2018 年,赵宝国团队^[7]提出了“羰基催化”的概念,并将这一策略成功应用于甘氨酸酯的不对称仿生 Mannich 反应, Aldol 反应, α -C Michael 加成和 α -C 烯丙基化反应中,所生成的各种手性氨基酸衍生物具有良好的收率和立体选择性.然而该策略也具有一定的局限性,只能催化强活性伯胺,如 α -氨基酸酯.

近日,该团队在原有研究基础上,利用手性吡哆醛作为羰基催化剂,实现了 NH_2 -未保护的炔丙胺与三氟甲基酮的直接不对称 α -C—H 加成反应,以 54%~84% 收率得到了手性炔基 β -氨基醇,并具有良好的对映选择性(85%~99% ee)以及高的非对映选择性(7:1~>20:1 dr) (Scheme 1).由于炔丙胺与吡哆醛催化剂形成亚胺中间体,使得其 α -C—H 键的酸性增加了 10^{22} 倍(pK_a 从 42.6 到 20.1),这也就使得 α -C—H 键变得活泼而能在温和条件下脱去氢质子,进而发生加成反应^[8].

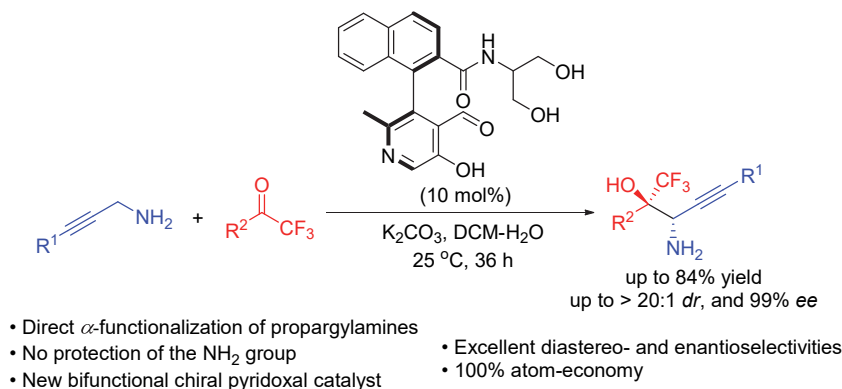
值得注意的是,烷基三氟甲基酮的烷基链上的各种取代基,如芳基、2-噻吩基、硅基以及烯基,都对该反应具有良好的兼容性,以较高产率(65%~84%),高非

* Corresponding author. E-mail: wlduan@snnu.edu.cn. Published online December 8, 2022

对映选择性(>20 : 1 *dr*)生成相应的手性炔基 β -氨基醇, 对映选择性优异(93%~97% *ee*). 此外, 由香茅醇和脱氧胆酸衍生的手性烷基三氟甲基酮也能顺利转化为相应的炔基 β -氨基醇. 所有的芳基取代的炔丙胺都表现出较高的反应活性, 生成的目标产物均具有高的立体选择性(>20 : 1 *dr*, up to 99% *ee*). 除此之外, 烷基取代的炔丙胺也能作为该反应的底物, 以较好的产率(54%~71%)获得所需的产物, 同时具有良好的非对映和对映选择性(13 : 1~>20 : 1 *dr*, 89%~94% *ee*).

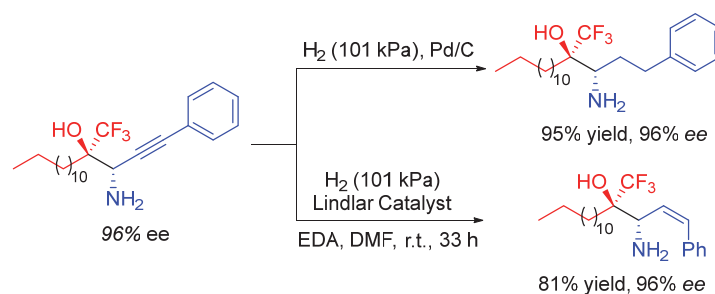
为了阐明反应的实用性, 研究人员对模板底物进行克级反应, 发现仍能以优异的立体选择性获得加成产物, 虽然收率略有降低. 加成产物中的炔基还能通过氢化还原为烷基和顺式烯烃, 且对映选择性均保持 (Scheme 2).

理论计算表明催化剂与炔丙胺缩合形成亚胺, 极大地提高了 α -H 的酸性, 从而活化 C—H 键, 并在温和条件下脱质子引发后续的加成反应, 动力学同位素效应 (KIE) 实验也证明了亚胺的去质子化为反应的决速步. 可能的反应机理为: 手性吡哆醛与炔丙胺缩合形成亚胺中间体, 之后炔丙胺 α -位去质子化形成离域碳负离子中间体, 碳负离子中间体对三氟甲基酮发生加成反应, 随后质子解得到手性炔基 β -氨基醇, 再生吡哆醛催化剂, 完成催化循环. 赵宝国和陈雯雯团队利用手性羰基催化剂实现了三氟甲基酮化合物对 NH_2 基团未保护炔丙胺的不对称 α -C—H 官能团化反应, 构建了一系列炔基取代的手性 β -氨基醇结构. 其中, 羰基催化剂对反应的进行以及立体选择性的控制起到重要作用, 这也扩展了维生素 B₆ 结构骨架在仿生不对称催化中的应用.



图式 1 炔丙胺对三氟甲基酮的直接不对称 α -加成反应

Scheme 1 Direct asymmetric α -addition of propargylic amines to trifluoromethyl ketones



图式 2 合成转化

Scheme 2 Synthetic transformations

References

- [1] Konishi, M.; Clardy, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1449.
- [2] Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091.
- [3] Boyarskiy, V. P.; Vasilyev, A. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5894.
- [4] Li, K.; Weber, A. E.; Tseng, L.; Malcolmson, S. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4239.
- [5] Metcalf, B. W.; Casara, P. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 119.
- [6] Bernaud, F.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2567.
- [7] Chen, J. Gong, X.; Li, J.; Li, Y.; Ma, J.; Hou, C.; Zhao, G.; Yuan, W.; Zhao, B. *Science* **2018**, *360*, 1438.
- [8] Ji, P.; Liu, X.; Xu, J.; Zhang, X.; Guo, J.; Chen, W.; Zhao, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, e202206111.

(Cheng, F.)