

β,β -双取代烯酰胺的不对称催化氢硅化反应

张振锋*

(上海交通大学药学院 上海 200240)

Catalytic Asymmetric Hydrosilylation of β,β -Disubstituted Enamides

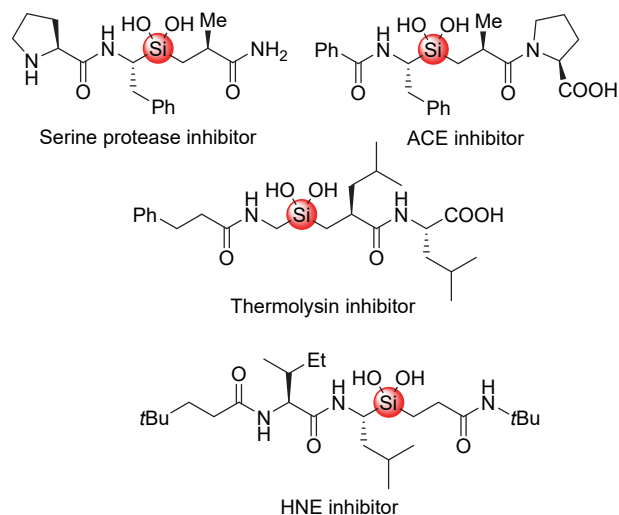
Zhang, Zhenfeng*

(School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

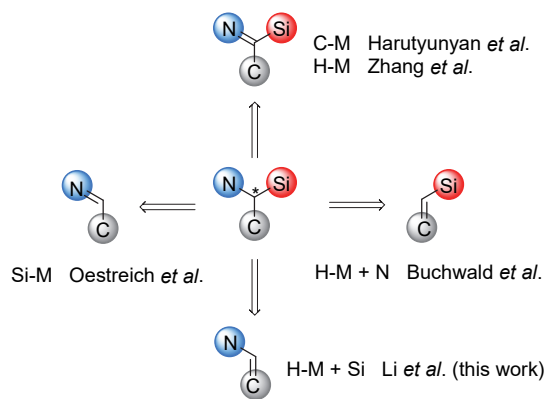
手性有机硅化合物具有广泛衍生化潜力,因而在有机合成中具有重要的应用价值.同时,相比于碳类似物,含硅分子表现出低毒性和良好的代谢特征,因而在药物化学中得到越来越多的重视.在各种有机硅化合物中,手性 α -氨基硅烷备受关注,其作为天然 α -氨基酸的模拟物已被用于多肽等排物的合成,同时是多种蛋白酶抑制剂的关键结构单元(图1)^[1].但是,手性 α -氨基硅烷的对映选择性合成方法并不多,涉及不对称催化的更是有限,直到最近几年才有例子被报道出来,具体包括普通亚胺的不对称硅基加成反应、硅基亚胺的不对称烷基加成或氢化反应以及硅基烯胺的不对称氢氨化反应^[2-4].这些方法存在一些不足,比如底物易得、产物多样性或反应原子经济性,而且这些方法只能构建单个立体中心

构造手性 α -氨基硅烷是非常必要的.

通过简单的逆合成分析,目标分子手性 α -氨基硅烷已经有4种直接的合成方法,其中三种方法前面已经做了介绍,但是第四种方法,即氨基烯胺的不对称氢硅化尚未报道(Scheme 1).烯胺不对称氢硅化反应最早于1991年由日本化学家 Hayashi 报道,此前的研究主要集中在芳基乙烯、共轭二烯、共轭烯炔、联烯以及环丙烯等,对氨基烯胺底物的高效不对称氢硅化反应依然是一个挑战性的问题^[5-7].

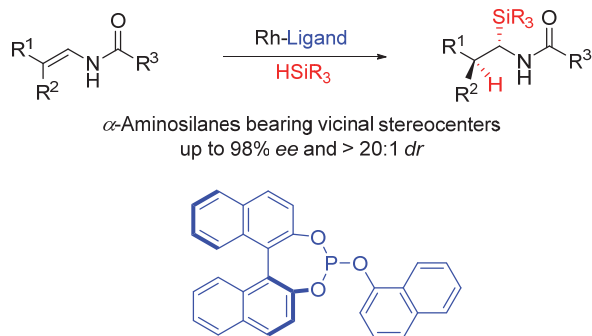
图1 手性 α -氨基硅烷活性分子Figure 1 Chiral α -aminosilane bioactive compounds

的手性 α -氨基硅烷.因此,开发更多实用的方法来高效

图式1 手性 α -氨基硅烷逆合成分析Scheme 1 Retrosynthetic analysis of chiral α -aminosilanes

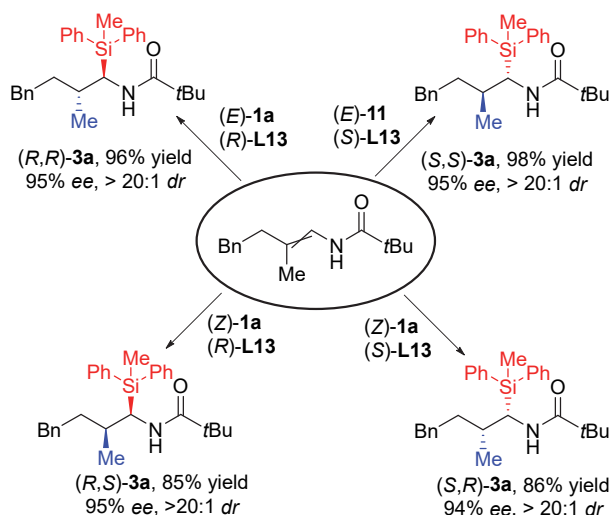
清华大学化学系李必杰课题组长期致力于烯胺的不对称氢硼化和氢氯化等新反应的开发,获得了系列研究成果,尤其利用酰胺键的辅助配位作用并在合适配体的调控作用下,实现了上述转化中C—C键和C—B键的高区域和对映选择性构建^[8-9].近期,他们通过相同的策略解决氨基烯胺不对称氢硅化反应中的C—Si键选择性构建问题,实现手性 α -氨基硅烷的高效合成(Scheme 2)^[10].

* Corresponding author. E-mail: zhenfeng@sjtu.edu.cn. Published online January 4, 2023.

图式 2 手性 α -氨基硅烷的高效不对称氢硅化合成

Scheme 2 Efficient synthesis of chiral α -aminosilanes via asymmetric hydrosilylation

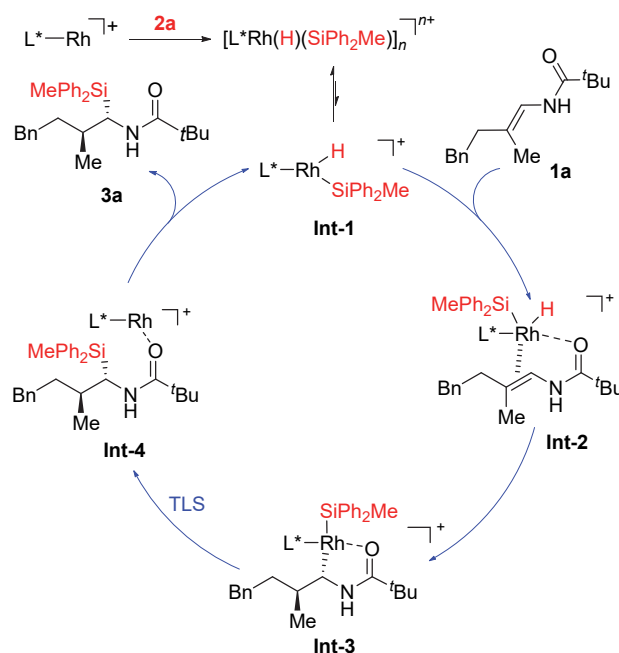
在该研究中相对缺电子的亚磷酸酯配体表现出更高的活性促进以及更优的立体控制。最后在联萘骨架基础上通过对右侧芳基的微调,对模板底物实现了 98% 产率、95% 对映选择性和 >20:1 非对映选择性。反应放大 30 倍到克级规模,依然能获得与此相当的结果。进一步对酰胺基的影响规律进行研究后发现,酰胺基团位阻大小对反应对映选择性影响不大,但是其配位能力对反应活性影响很大。另一方面,硅基的变化对对映选择性和反应活性均产生了明显的影响。反应的非对映选择性基本都保持在 >20:1,这是由该反应采取顺式加成的特点决定的。该反应体系还显示出较好的底物适用性和产物应用性。尤其值得一提的是,通过简单选择底物 *Z/E* 构型和产物 *R/S* 构型的组合,该反应可以立体发散性地合成四种立体异构体产物中的任意一种,而且都具有优异的产率和选择性(Scheme 3)。

图式 3 手性 α -氨基硅烷立体发散性合成

Scheme 3 Stereodivergent synthesis of chiral α -aminosilanes

为了进一步了解机理,作者使用初始速率法测量了各组分的动力学级数。该反应对烯酰胺底物表现为一

级,对氢硅烷表现为零级,而对催化剂表现为分数级。这些结果表明,氢硅烷与催化剂之间的反应先涉及到烯酰胺的循环限速步骤(TLS),而且对催化剂的分数级表明可能涉及二聚或多聚形式的硅基铑氢物种。后续的动力学同位素效应(KIE)实验为分辨 TLS 提供了重要信息。使用 DSiPh₂Me 和 氘代烯酰胺的 KIE 实验结果显示,该反应的 TLS 很可能是 C—Si 键构建也就是还原消除步骤。各种氢硅烷的催化反应初始速率差异也为该推测提供了进一步的证据。基于上述机理实验结果,作者提出了如下的催化循环(Scheme 4):首先是氢硅烷对铑金属中心氧化加成生成硅基铑氢中间体 **Int-1**,该中间体可能形成二聚或多聚体。然后烯酰胺 **1a** 螯合配位到铑金属中心上形成中间体 **Int-2**。接着经历铑氢键对烯基的迁移插入,产生烷基铑中间体 **Int-3**。最后,经过 C—Si 键构建,也就是还原消除这一循环决速步产生不对称氢硅化产物 **3a**,同时重新释放活性催化剂物种。



图式 4 不对称氢硅化催化循环

Scheme 4 Catalytic cycle of asymmetric hydrosilylation

综上,李必杰课题组报道了一类铑催化的 β,β -二取代烯酰胺的不对称氢硅化反应,以高区域选择性、非对映选择性和对映选择性的方式合成了一系列有价值的手性 α -酰胺基硅烷。通过调节底物 *Z/E* 构型和配体 *R/S* 构型,实现了产物的立体发散合成。通过对反应机理较为深入的研究,提出了合理的催化循环,并明确了其中的决速步骤。

References

- [1] Min, G. K.; Hernández, D.; Skrydstrup, T. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 457.

- [2] Hensel, A.; Nagura, K.; Delvos, L. B.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4964.
- [3] Niljianskul, N.; Zhu, S.-L.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1638.
- [4] Fan, D.; Liu, Y.; Jia, J.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1042.
- [5] Zhang, F.; Liu, X.; Liu, W.; Deng, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2555.
- [6] Xu, J.-L.; Xu, Z.-Y.; Wang, Z.-L.; Ma, W.-W.; Sun, X.-Y.; Fu, Y.; Xu, Y.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5535.
- [7] Wang, L.; Lu, W.; Zhang, J.; Chong, Q.; Meng, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205624.
- [8] Zhang, S.-L.; Zhang, W.-W.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9639.
- [9] Zhao, W.; Chen, K.-Z.; Li, A.-Z.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13071.
- [10] Zhang, W.-W.; Li, B.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202214534.

(Lu, Y.)