

O-烯丙基羟胺: 一种用于不对称碳酰胺化构建轴手性和中心手性氨基醇的双官能烯烃

陈嘉豪 史炳锋*

(浙江大学化学系 杭州 310027)

O-Allylhydroxyamine: a Bifunctional Olefin for Construction of Axially and Centrally Chiral Amino Alcohols via Asymmetric Carboamidation

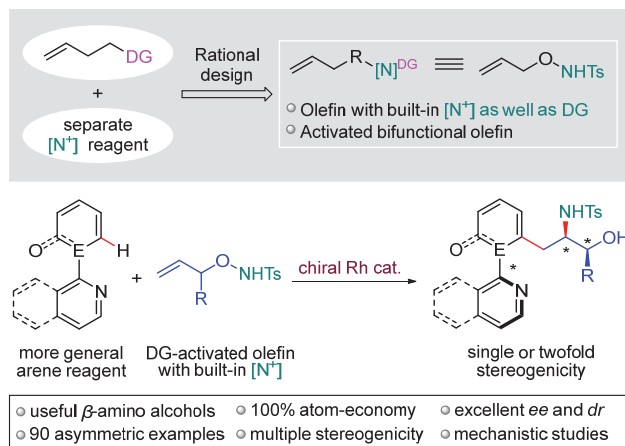
Chen, Jiahao Shi, Bingfeng*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

烯烃双官能团化反应是快速构建高附加值复杂分子最有效、最具价值的方法之一^[1]。如何精准调控反应活性及选择性是该领域的核心挑战。近年来,基于导向策略的过渡金属催化为烯烃双官能团化提供了全新手段。在导向基的螯合辅助作用下,反应历经五或六元环金属中间体,能有效增加反应活性,提高选择性^[2]。得益于此,烯烃不对称双官能团化反应研究发展迅速,已经取得了较大进展^[3-6]。然而,目前大部分研究围绕着烯烃不对称双碳基化展开,反应类型单一。同时,相关合成研究还存在着导向基难以修饰和脱除,需要使用高活性反应底物,难以精准控制多手性构建等不足。因此,实现更加高效、普适的烯烃不对称双官能团转化仍具有较大的困难。

近日,山东大学前沿交叉科学青岛研究院分子科学与工程研究院李兴伟课题组^[7]巧妙地设计了一种新型 *N*-保护的 *O*-烯丙基羟胺双官能烯烃,在温和条件下高效、高立体选择性地实现了 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 催化的不对称 1,2-碳酰胺化反应。该新型试剂内含导向功能的胺化结构,能兼容三类不同的(杂)芳烃,用于制备具有较高合成应用价值的手性氨基醇化合物(Scheme 1)。

经过细致的条件筛选,作者成功将 *N*-保护的 *O*-烯丙基羟胺应用于三种不同反应模式的 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 催化 1,2-不对称碳酰胺化反应。从简单的非手性(杂)芳烃出发,反应可以良好的产率和优异的对映选择性获得中心手性的 β -氨基醇。值得一提的是,烯丙位含有甲基的外消旋烯烃同样适用于该反应体系,并可生成含两个相邻手性中心的氨基醇。而采用动态动力学转化和动力学拆



图式 1 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 催化的不对称 1,2-碳酰胺化反应
Scheme 1 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ -catalyzed asymmetric 1,2-carboamidation

分策略,作者从前轴手性或轴向外消旋杂芳烃底物出发,则能获得同时具有优异对映和非对映选择性的含轴手性^[8]及中心手性的氨基醇(Figure 1)。

随后,作者对该反应的机理进行了深入细致的研究。通过分离并表征相关 $\text{Rh}(\text{III})$ 中间体和开展系列控制实验,作者提出了可能的手性产生过程:(杂)芳烃在 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 催化剂的作用下发生 C—H 键活化(Scheme 2, A),紧接着烯烃通过螯合配位辅助发生插入(Scheme 2, B),随后在添加剂酸的作用下进行 N—O 键的断裂并形成氮宾物种(Scheme 2, C),最后通过氮宾插入和 Rh—N 键质子解生成特定构型的手性产物。其中,基于位阻排斥作用的烯烃插入过程是该反应精准控制对映和非对映选择性的关键诱导步骤(Scheme 2)。

* Corresponding author. E-mail: bbfshi@zju.edu.cn. Published online May 31, 2023.

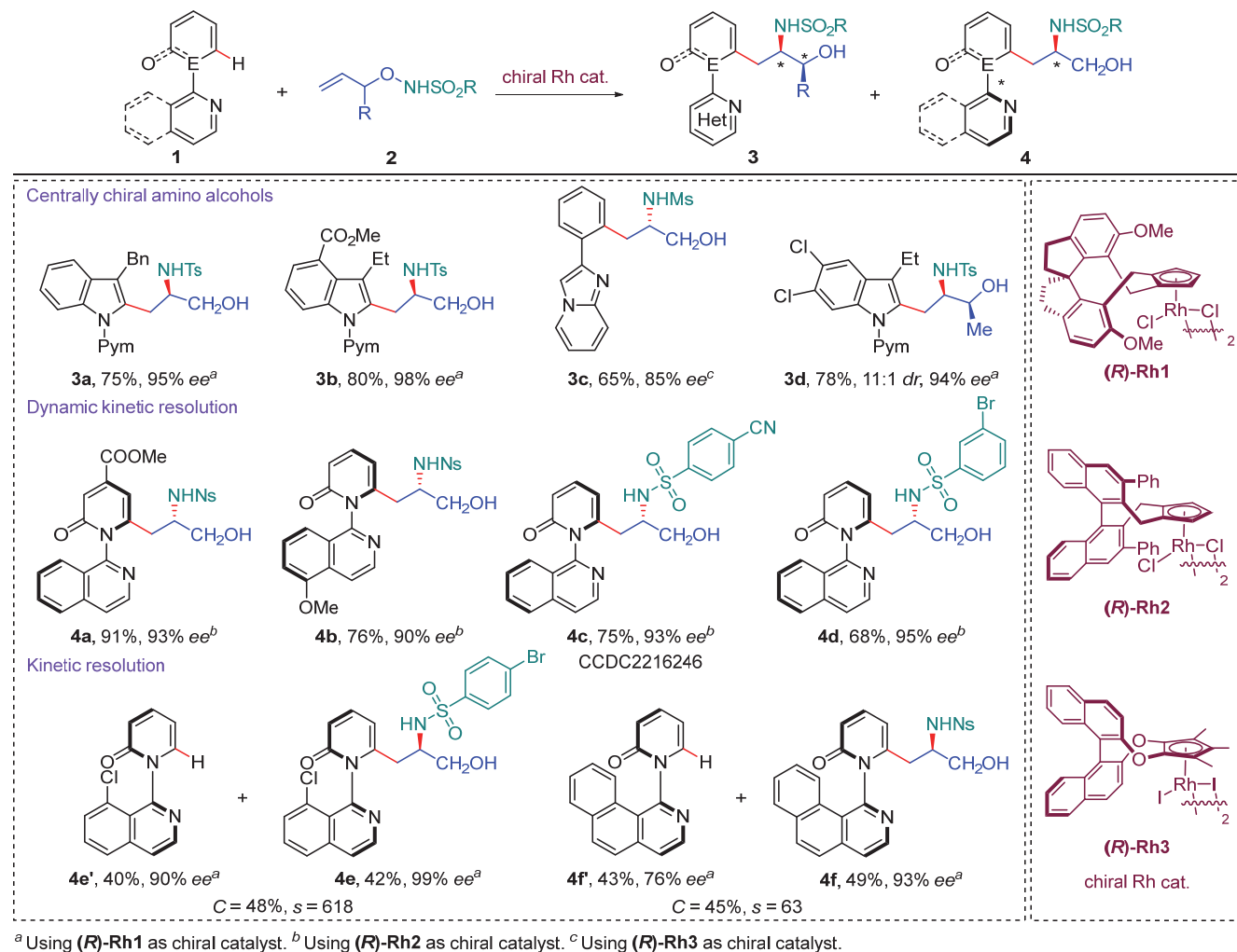
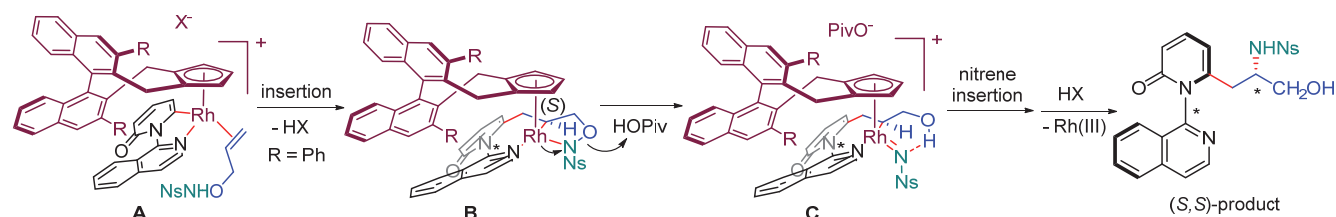


图 1 部分反应底物拓展
Figure 1 Selected scope of substrates



图式 2 一步插入过程诱导的对映和非对映选择性
Scheme 2 Induction of enantio- and diastereo-selectivity via a single insertion step

综上所述, 李兴伟课题组开发了一种新型 *N*-保护的 *O*-烯丙基胺双官能烯烃试剂, 可用于 $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ 催化的不对称 1,2-碳酰胺化反应. 该反应条件温和, 普适性广, 具有较高的原子经济性, 为高立体选择性构建手性氨基醇化合物提供了全新方案. 该方法对烯烃的精准选择性转化研究具有重要的指导意义.

References

- [1] Jensen, K. H.; Sigman, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4083.
[2] Liu, Z.; Oxtoby, L. J.; Sun, J.; Li, Z.-Q.; Kim, N.; Davies, G. H. M.;

- Engle, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202214153.
- [3] Wang, K.; Ding, Z.; Zhou, Z.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12364.
- [4] Liu, Z.; Chen, J.; Lu, H.-X.; Li, X.; Gao, Y.; Coombs, J. R.; Goldfogel, M. J.; Engle, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 17068.
- [5] Ozols, K.; Onodera, S.; Woźniak, Ł.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 655.
- [6] Wu, L.; Xu, H.; Gao, H.; Li, L.; Chen, W.; Zhou, Z.; Yi, W. *ACS Catal.* **2021**, 11, 2279.
- [7] Mi, R.; Ding, Z.; Yu, S.; Crabtree, R. H.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 8150.
- [8] Wu, Y.-J.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Green Synth. Catal.* **2022**, 3, 117.

(Cheng, F.)