

钴催化环状 *N*-磺酰亚胺的不对称还原(杂)芳基化反应

谢佳琪 贾义霞*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

Co-Catalyzed Asymmetric Reductive (Hetero)Arylation of
Cyclic *N*-Sulfonyl Imines

Xie, Jiaqi Jia, Yixia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

手性二芳基甲胺是生物活性分子或药物的常见结构单元,其不对称合成备受合成化学家关注.在众多方法中,过渡金属催化下芳醛亚胺的不对称加成反应是获得该类化合物的重要方法.2000年,Hayashi小组^[1]利用手性铑催化剂实现了芳基锡试剂对芳醛亚胺的不对称加成反应,以优异的对映选择性获得手性二芳基甲胺化合物.此后,一系列芳基金属试剂参与的不对称亲核芳基化反应得以研究和发展.然而,此类反应使用活泼亲核性芳基金属试剂,其合成通常以卤代芳烃为原料,且制备过程对水或氧气较敏感,因此该类方法的应用尚具有一定的局限性.

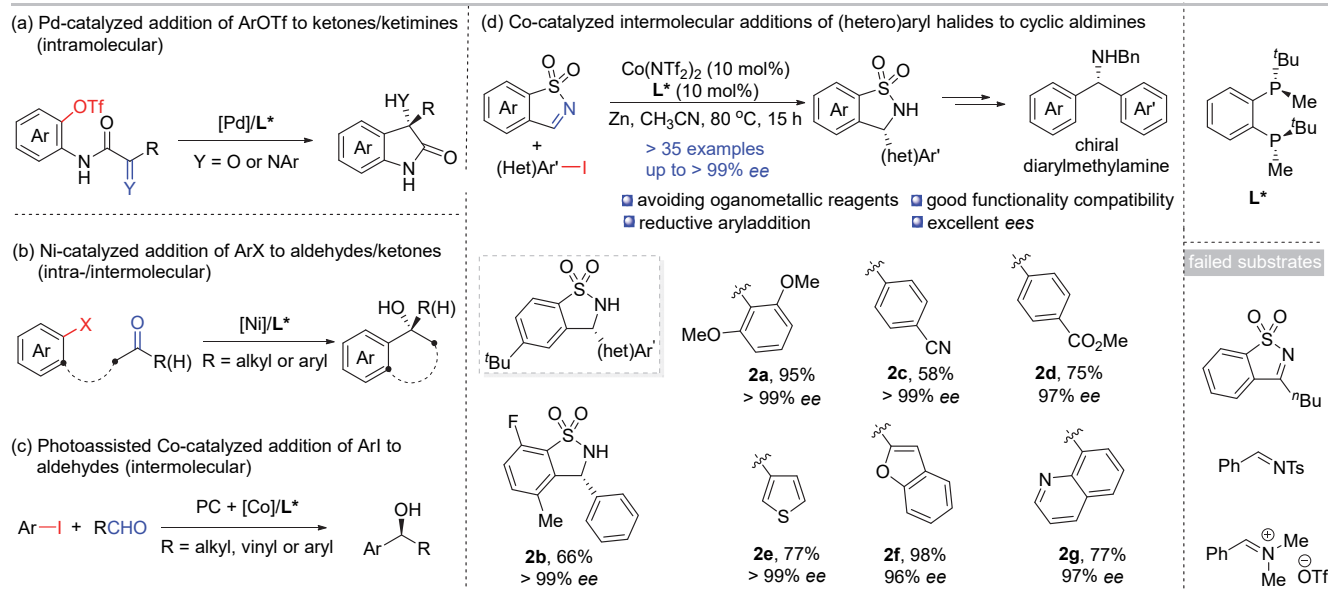
为解决上述问题,以卤代芳烃为偶联试剂,发展过渡金属催化醛酮或其亚胺的还原 Grignard 型不对称加成反应,不仅能有效避免有机金属试剂的制备和使用,还可提高反应步骤经济性.基于这一思路,2011年 Kanai 和 Shibasaki 等^[2]研究了钯催化芳基三氟甲磺酸酯对 α -酮酰胺 $C=O$ 键的分子内不对称加成反应,利用三乙胺为还原试剂和碱,以最高 99% 的对映选择性获得 3-羟基-2-吡啶酮类化合物.该催化体系随后被 Ley 小组^[3]应用于 α -酮亚胺酰胺的分子内反应,实现了芳基磺酸酯对 $C=N$ 键的不对称加成过程(Scheme 1a).

近年来,廉价金属催化剂在还原偶联反应中获得极大的关注,镍或钴催化醛、酮及其亚胺的不对称还原芳基化反应也得到了研究和发展.2011年,贾义霞等^[4]在镍催化氯代芳烃对 α -酮酰胺的分子内加成反应中,利用手性亚磷酸胺配体探索了其不对称选择性反应.尽管仅获得 37% 的 *ee* 值,但显示了该类加成反应不对称控制的可行性.2022年,李鹏飞小组和史壮志小组同时在碘代芳烃对醛的分子间不对称加成反应中取得突破.李鹏飞

等^[5]利用其开发的新型手性 2,2'-联吡啶配体 Ph-SBpy,在溴化镍催化下,以锌粉为还原剂,实现了芳基碘化物对芳醛 $C=O$ 键的高对映选择性加成反应.手性联吡啶/溴化镍催化剂表现出较高的活性,即便在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下也能顺利促进反应.史壮志等^[6]基于手性半咕啉配体,在添加 NaI 下实现分子间加成反应,获得一系列手性二级醇(Scheme 1b).随后,肖文精和陆良秋等^[7]基于可见光诱导的钴催化策略,在手性双膦配体协助下,实现了碘代芳烃对芳醛、烯基醛、烷基醛的不对称加成反应.该小组^[8]进一步将该催化策略应用于对称性芳香二醛的去对称化加成反应中,一步高效地构建轴手性和中心手性(Scheme 1c).显然,廉价金属催化的不对称加成反应主要集中于醛、酮等底物,卤代芳烃对亚胺的不对称还原 Grignard 型不对称加成反应仍待研究和发展.

最近,南京大学化学化工学院史壮志小组^[9]成功报道了钴催化(杂)芳基碘化物对环状 *N*-磺酰亚胺的不对称加成反应(Scheme 1d).值得指出的是,在同一时间北京大学深圳研究生院化学生物学与生物技术学院周建荣课题组^[10]基于 1,4-基元加成过程,在金属镍催化下,以吡啶噁唑啉为手性配体,实现了卤代(杂)芳烃对 *N*-吡啶芳基醛亚胺的不对称还原芳基化反应.在具体研究中,史壮志小组通过对模型反应的优化,建立了 $\text{Co}(\text{NTf}_2)_2$ 为催化剂, $(R,R)\text{-BenzP}(\text{L}^*)$ 为手性配体,锌粉为还原剂,在乙腈中 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应的较优条件.随后,一系列碘代芳烃与环状 *N*-磺酰亚胺顺利反应,以中等至优异的收率和对映选择性获得含各类官能团的手性二芳基环状磺酰甲胺化合物.反应具有良好的官能团耐受性和位阻耐受性,邻位双取代碘苯也能以优异的收率和 *ee* 值获得产物 **2a**,尽管邻位取代磺酰亚胺的产物 **2b**

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

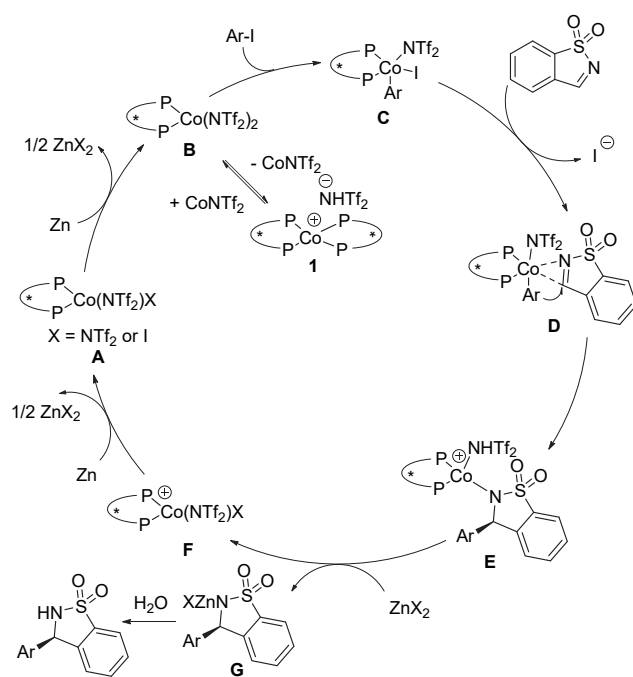


图式 1 过渡金属催化的不对称 Grignard 型还原芳基化反应
Scheme 1 Transition-metal catalyzed asymmetric Grignard-type reductive arylation reactions

收率略有降低。此外, 氰基、酯基取代的碘苯及噻吩、苯并呋喃、喹啉等碘代杂芳烃均能顺利参与反应(2c~2g)。值得一提的是, 非环状醛亚胺或其鎓盐以及环状 *N*-磺酰亚胺的反应未能成功。最后, 通过脱除磺酰基可将产物转化为二芳基甲胺, 尽管 *ee* 值略有降低。

为理解反应途径, 作者开展了相关机理实验。在标准条件下, 以芳基锌试剂替代碘苯, 或无钴催化剂下直接使用芳基锌参与反应, 仅获得较低收率、近乎消旋或消旋的产物, 这些结果排除了原位形成芳基锌或芳基-Co^{II} 物种的可能。基于分子间竞争实验, 作者证实 C—I 键氧化加成可逆且经历亲核加成途径。此外, 预先制备的 Co(L*)₂NTf₂ (1) 配合物具有较低的催化活性, 而 Co(L*)₂NTf₂ 与 Co(NTf₂)₂ 共同参与时又能有效催化反应。同时, 对 (*R,R*)-BenzP (L*) 配体, 可观察到明显的线性效应。这些结果说明 Co(L*)NTf₂ (B) 为真正的催化活性物种。基于以上实验, 作者提出了如 Scheme 2 所示的反应途径。首先, Co(NTf₂)₂ 与配体 (*R,R*)-BenzP 原位生成配合物 A, 经锌粉还原为 Co^I 活性物种 B, 随后与碘代芳烃发生氧化加成得到芳基钴中间体 C。C 与磺酰亚胺配位、亲核加成得到 E, 与 Zn(II) 盐转金属化后得到化合物 G 并释放 Co^{III} 物种 F。F 经锌粉还原再生为 A, 完成催化循环, 而化合物 G 经水解即获得加成产物。

综上所述, 史壮志小组基于手性钴催化剂首次实现了碘代(杂)芳烃对环状 *N*-磺酰亚胺的不对称还原 Grignard 型加成反应, 不仅避免了有机金属试剂的制备和使用, 且反应条件温和、操作便利, 显示了良好的官能团耐受性, 为手性二芳基甲胺类化合物提供了高效合成方法。



图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Putative reaction mechanism

References

- [1] Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976.
- [2] Yin, L.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7620.
- [3] Tolstoy, P.; Lee, S. X. Y.; Sparr, C.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4810.
- [4] Hu, J.-X.; Wu, H.; Li, C.; Sheng, W.-J.; Jia, Y.-X.; Gao, J.-R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5234.
- [5] Zhang, S.; Perveen, S.; Ouyang, Y.; Xu, L.; Yu, T.; Zhao, M.; Wang, L.; Song, P.; Li, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202117843.

- [6] Zhu, Z.; Xiao, J.; Li, M.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201370.
- [7] Jiang, X.; Jiang, H.; Yang, Q.; Cheng, Y.; Lu, L. Q.; Tunge, J. A.; Xiao, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8347.
- [8] Jiang, H.; He, X.-K.; Jiang, X.; Zhao, W.; Lu, L.-Q.; Cheng, Y.; Xiao, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 6944.
- [9] Xiao, J.; Wang, M.; Yin, X.; Yang, S.; Gu, P.; Lv, X.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e202300743.
- [10] Zhang, L.; Wang, X.; Pu, M.; Chen, C.; Yang, P.; Wu, Y.-D.; Chi, R. Y.; Zhou, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8498.

(Cheng, F.)