脂肪胺不对称转化新突破

徐明华

南方科技大学化学系/深圳格拉布斯研究院, 深圳 518055

E-mail: xumh@sustech.edu.cn

Asymmetric transformation of aliphatic amines: A breakthrough

Ming-Hua Xu

Department of Chemistry and Shenzhen Grubbs Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China

E-mail: xumh@sustech.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2019-0788

手性脂肪胺是一类极其重要的化合物,很多天然产物、手性药物和农药分子中都含有脂肪胺结构,20种天然氨基酸也都是 α -羧基取代的脂肪胺,可以说手性脂肪胺在生命活动中占据重要地位。在手性合成中,直接利用脂肪胺在过渡金属催化下合成光学活性胺是一个非常挑战的课题,主要难点是脂肪胺氮上富电子,具有较强的Lewis碱性,容易与Lewis酸性的过渡金属配位,从而导致金属催化剂失活。过渡金属催化下脂肪胺的不对称转化已经成为困扰科学家的一个难题。

南开大学周其林和朱守非团队一直致力于开发高效构筑C-N键的不对称催化策略,在过渡金属催化卡宾对N-H键的不对称插入反应方面^[1]进行了系统的研究^[2]。2007年,该研究团队^[3]使用手性螺环噁唑啉配体铜配合物催化剂首次实现了金属卡宾对芳胺N-H键的高对映选择性插入反应。2011年,他们^[4]又利用手性磷酸和铑配合物双催化体系成功实现了金属卡宾对酰胺N-H键的不对称插入反应。最近,该团队^[5]进一步在极具挑战的金属卡宾对脂肪胺的N-H键的不对称插入反应研究中取得突破,发展了一种新颖的双催化剂体系,将极易引起金属催化剂失活的脂肪胺成功用于 α -氨基酸类重要分子的不对称合成中,为脂肪胺的不对称转化提供了一个全新的策略,破解了这个长期以来困扰不对称催化领域的难题,研究成果发表在*Science*上。

南开大学研究团队发现带一个负电荷的三齿螯型配体和一价铜的络合物(Tp^*Cu)在过量脂肪胺存在的条件下,仍然能保持催化活性,与烷基重氮酸酯作用生成金属卡宾物种。进一步以手性氨基硫脲为催化剂,可以高效实现金属卡宾对脂肪胺N-H键的高对映选择性插入,得到一系列

高光学纯度的手性 α -氨基酸衍生物(图1(a))。该方法具有很好的底物普适性,同时适用于一级胺和二级胺(图1(b)),反应大多能取得优秀的收率(高达99%)和对映选择性(高达97% ee)。尤其值得一提的是,利用该方法可以方便地实现多种药物及生物活性分子中(如阿莫沙平、曲美他嗪、沃替西汀等)相应手性 α -氨基酸结构单元的高效立体选择性合成(图1(c))。

应用在线红外光谱技术测定了反应动力学,发现铜配合物(Tp^*Cu)和重氮底物为一级反应,手性硫脲催化剂(CAT)为负一级反应,脂肪胺为零级反应,由此推断反应的决速步骤是重氮分解生成卡宾。接着他们利用核磁共振和紫外光谱技术,证明了金属铜配合物和脂肪胺几乎不存在相互作用,而手性硫脲催化剂的硫原子与铜有较强的配位作用。他们认为这是由于配体带有一个负电荷,与正一价铜结合后生成中性的铜配合物,使铜变得更“软”。根据软硬酸碱理论,它很难与较“硬”的脂肪胺作用。“以柔克刚”,这是该反应能发生的关键。

在立体化学决定步骤的研究中,他们创造性地提出:手性氨基硫脲催化剂既可以用氨基部分接受质子,又可以用硫脲部分给出质子,这样“一推一拉”实现了质子转移过程的手性控制。他们还发现手性胺基硫脲催化剂对铜的配位虽然在一定程度减缓了反应速度,但同时也增加了硫脲催化剂的Brønsted酸性($\text{p}K_a$ 从13.60降低到了9.84),提高了质子转移的效率(图2(a))。结合密度泛函理论(DFT)计算,给出了质子转移的手性控制模型(图2(b)),并指出氢键作用和非共价的弱相互作用是反应能取得高对映选择性的主要原因。

南开大学周其林和朱守非团队^[5]发展了一种新颖的双催化剂体系,利用非手性铜催化剂和手性有机催化剂的

图 1 (网络版彩色)双催化剂策略用于卡宾对脂肪胺N-H键的对映选择性插入

Figure 1 (Color online) Enantioselective carbene insertion to N-H bonds of aliphatic amines by using two catalysts strategy

图 2 (网络版彩色)Tp*Cu对氨基硫脲的活化模型及质子转移的手性控制模型

Figure 2 (Color online) Computational modeling of the $Tp^*Cu \cdot CAT$ complex and the transition state for enantio-determining proton-transfer

协同催化,成功实现了铜卡宾对脂肪胺N-H键的高对映选择性插入.该研究不仅解决了一个长期以来困扰科学家的脂肪胺不能用于金属卡宾不对称插入反应的难题,而且为强配位性底物参与的过渡金属催化不对称反应提供了一

个潜在的通用策略.该研究发展的方法可以高效、高对映选择性地合成结构多样的天然氨基酸或非天然氨基酸衍生物,有望在肽类药物以及相应的含脂肪胺结构的手性药物合成中得到广泛应用.

参考文献

- 1 Ford A, Miel H, Ring A, et al. Modern organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds. *Chem Rev*, 2015, 115: 9981–10080
- 2 Zhu S F, Zhou Q. Transition-metal-catalyzed enantioselective heteroatom-hydrogen bond insertion reactions. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1365–1377
- 3 Liu B, Zhu S F, Zhang W, et al. Highly enantioselective insertion of carbenoids into N–H bonds catalyzed by copper complexes of chiral spiro bisoxazolines. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 5834–5835
- 4 Liu B, Zhu S F, Xie X L, et al. Asymmetric N–H insertion reaction cooperatively catalyzed by rhodium and chiral spiro phosphoric acids. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 11483–11486
- 5 Li M L, Yu J H, Li Y T, et al. Highly enantioselective carbene insertion into N–H bonds of aliphatic amines. *Science*, 2019, 366: 990–994