

钯催化烯烃与Lewis碱性胺的选择性氧化胺化

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19874.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

钯催化烯烃与Lewis碱性胺的选择性氧化胺化。

北京时间2022年9月1日，华南理工大学化学与化工学院江焕峰教授课题组在Nature Chemistry上发表了一篇题为Palladium-catalyzed selective oxidative amination of olefins with Lewis basic amines的新研究。

该研究首次实现了钯催化非活化烯烃与各类Lewis碱性胺的选择性氧化胺化反应。该反应体系中，双齿膦配体和醌类氧化剂的使用在避免金属催化剂失活方面起到了至关重要的作用。包含脂肪族、芳香族以及氨基酸衍生物等多种胺类底物均表现出优异的反应活性，为烯丙基叔胺和相关药物分子的高效合成提供了新的途径。

江焕峰教授为该论文的通讯作者，博士生金洋滨为第一作者。

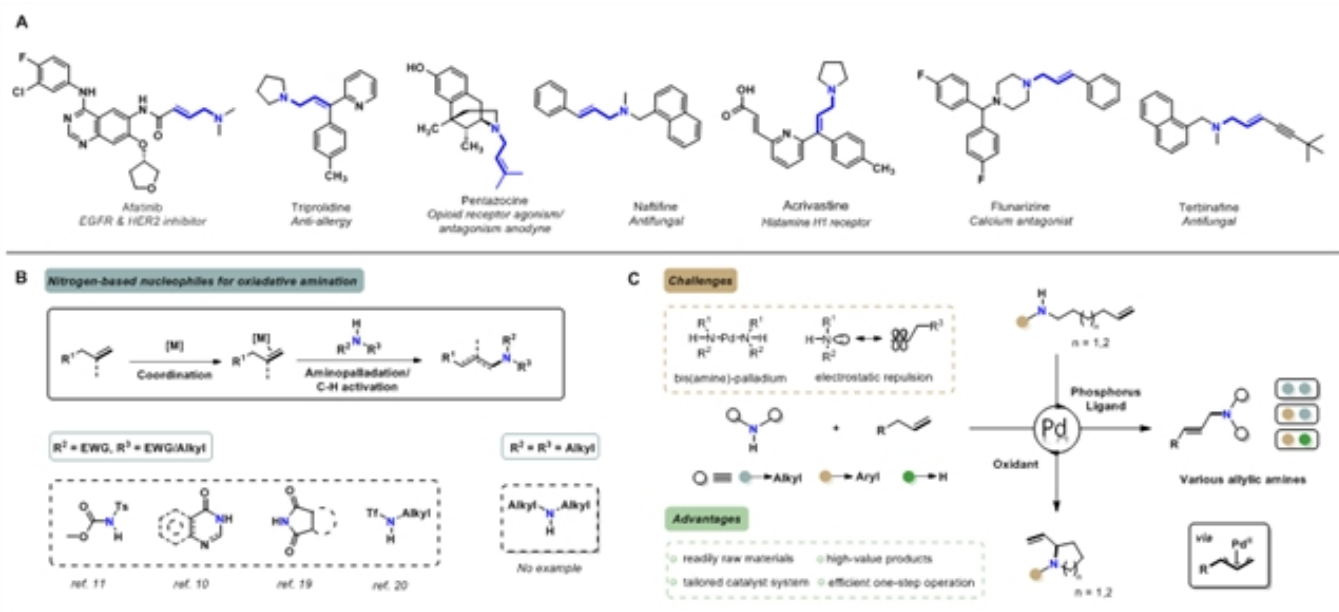


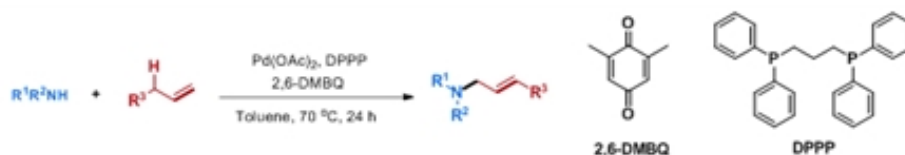
图1：含有烯丙基胺片段的药物分子和天然产物以及过渡金属催化烯烃氧化胺化反应

胺类化合物由于其特殊的理化性质使得它们成为药物分子的明星骨架。烯丙基胺类化合物作为其

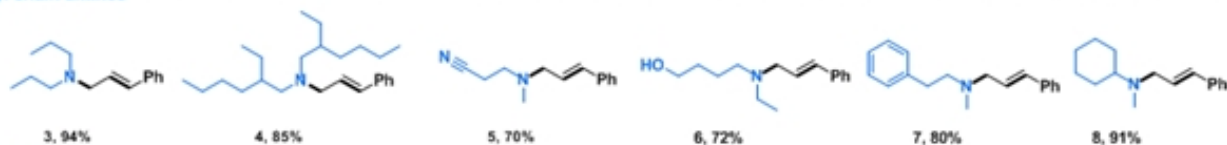
中重要的分支之一广泛存在抗真菌和抗癌药物中。通常合成烯丙基胺化合物都需要经过烯烃的多步官能团转化反应，例如Tsuji-Trost烯丙基化反应和卤代烯烃的亲核取代反应，烯烃和胺的底物范围都受到很大限制，同时多步操作带来的环境污染和经济效益低下等问题也十分明显。因此发展一种普适的简单烯烃与胺类化合物的胺化反应来实现烯丙基胺分子的合成具有十分重要的科学意义。近些年来，过渡金属催化的烯烃氧化胺化反应得到了广泛关注，但由于碱性胺分子通常具有比烯烃底物更强的配位能力，导致金属催化剂被胺配位失活。因此目前的报道中使用的大都是一些酰胺，磺酰胺这一类非碱性氮亲核试剂，而对于具有游离N-H的脂肪胺的底物则鲜有报道。除此之外，胺上的孤对电子与烯烃的静电排斥作用以及反应过程的马氏与反马氏选择性问题也对非活化烯烃与碱性胺的氧化胺化反应带来极大的挑战。

华南理工大学的江焕峰课题组长期从事钯催化烯烃的氧化官能团化反应，在前期对烯烃的氧化胺化反应中，针对胺类化合物对于金属的毒化问题，分别提出了通过添加卤离子盐促进生成的胺钯络合物解离和使用富电子烯烃增加烯烃的电子云密度的方法来避免体系中的催化剂失活（*J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 5286；*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 15926）。近日他们团队在探索简单烯烃与碱性胺亲核试剂的烯丙基胺化反应时，发现使用双齿膦配体可以很好保护钯催化剂避免被胺过度配位失活，并且可以显著提升中间体烯丙基钯的反应活性。同时醌类氧化剂的使用，从多个方面保证了催化剂的循环再生。通过中间体合成，控制实验以及DFT计算证实了上述机理。该方法不仅适用于未活化烯烃与脂肪族和芳香族胺类化合物反应，分子内的氧化胺化也同样可以以较高的产率和优异的立体选择性实现。

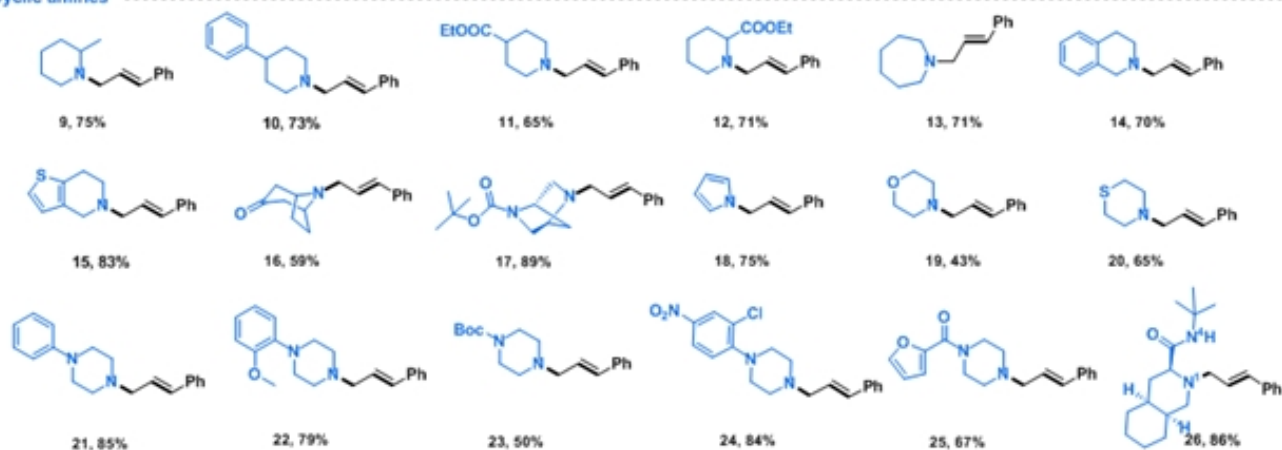
首先对于反应的底物范围，各种链状和环状脂肪胺都能适用该反应，各种官能团，氨基酸衍生物，药物分子和天然产物骨架都能兼容该催化体系。为了突出该反应的高效实用性，5个药物和生物活性分子都在两步以内，以廉价易得的起始原料获得。值得注意的是，该反应同样适用于分子内的氧化胺化反应，一系列四氢吡咯和哌啶衍生物都能以较高的产率和单一的区域和立体选择性得到。



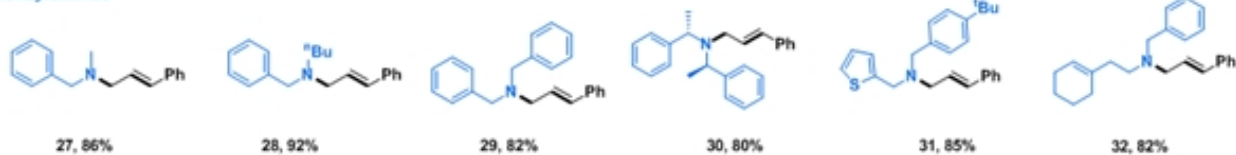
Alkyl chain amines



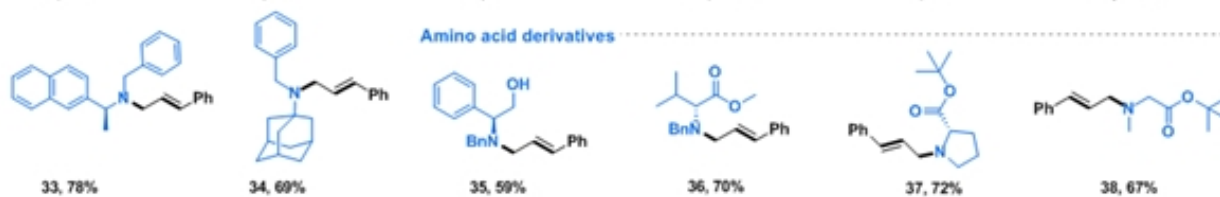
Cyclic amines



N-benzylamines



Amino acid derivatives



Substituted allylbenzenes

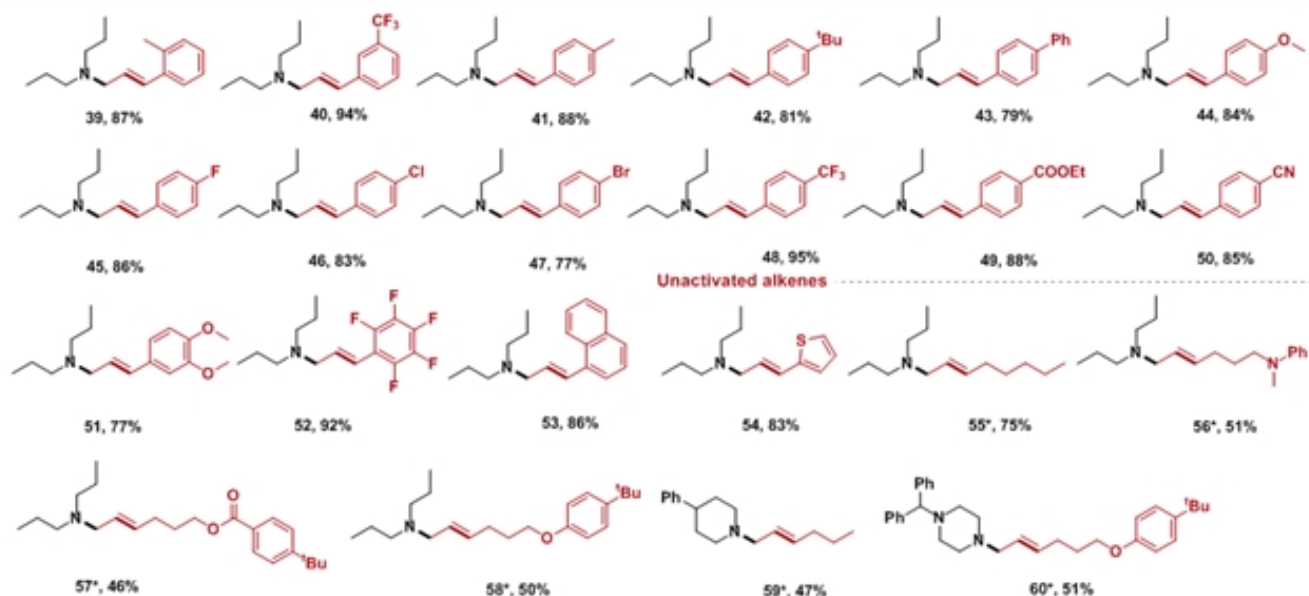
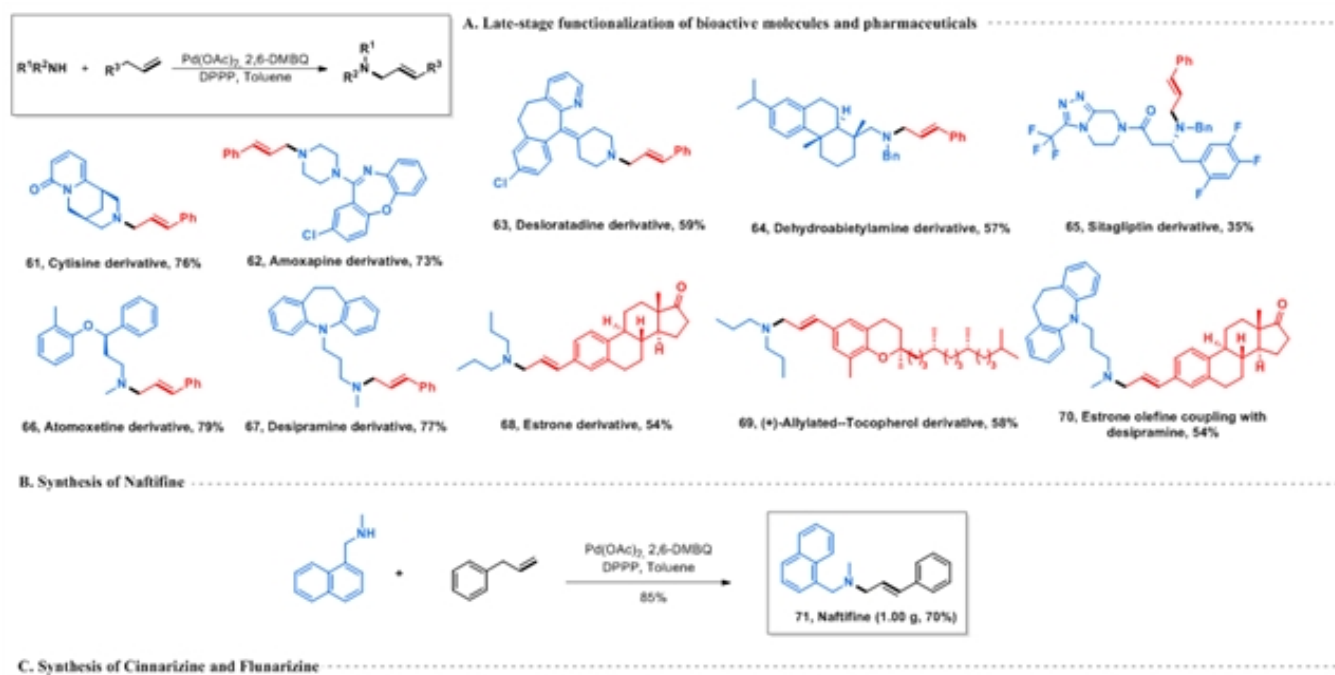
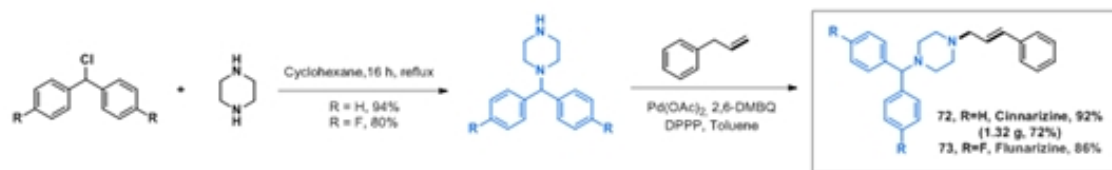
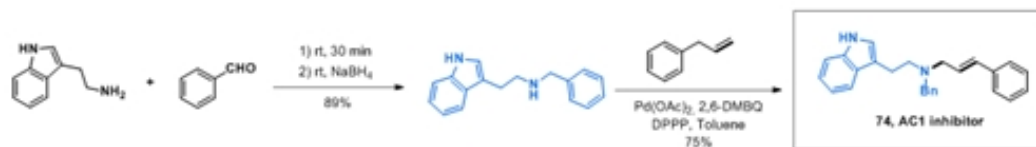


图2：底物范围





D. Synthesis of AC1 inhibitor



E. Synthesis of Abamine SG

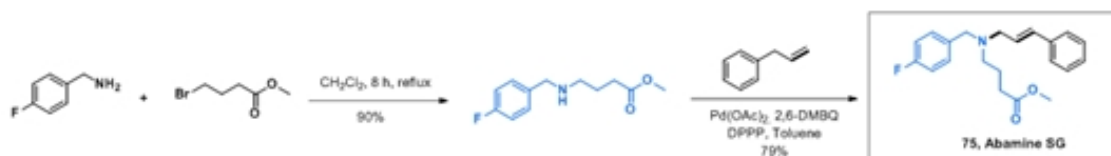


图3：反应应用

为了验证反应的机理以及了解体系中各组分的作用，本文作者进行了一系列的实验。1) 首先同位素竞争实验说明了碳氢活化为该反应的决速步；2) 哈米特方程考察了烯烃芳环上电子效应对反应的影响，结果显示吸电子基团可以显著增加胺化反应的速率；3) 动力学实验揭示了各组分浓度与反应速率之间的关系，显示了脂肪胺在该体系不会毒化金属催化剂的现象；4) 当量中间体实验和催化实验相互结合，分别阐述了配体和氧化剂在整个氧化胺化反应过程的作用。

为了进一步验证上述实验现象和结果，作者随后进行了DFT计算，通过分别计算配体与催化剂，胺与催化剂结合的能量，以及将一分子2,6-DMBQ分别加入到配体-催化剂和胺-催化剂体系中考察能量的变化，进一步说明了体系中配体和氧化剂的具体作用。最后作者对整个反应过程做了理论计算，计算结果表明反应涉及底物与金属的配位，烯丙基C-H键活化，胺的亲核进攻以及钯的氧化再生过程，其中烯丙基C-H活化为反应的速率决定步骤。值得注意的是，该反应并不经由胺钯中间体的还原消除过程进行。

综上所述，江焕峰课题组成功实现了钯催化非活化烯烃与碱性胺亲核试剂的氧化胺化反应，高效合成了各类烯丙基胺类化合物，提出并验证了反应的机理。该研究在理论计算方面得到了中山大学柯卓锋教授的支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-022-01023-x>

作者：江焕峰等 来源：《自然-化学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发