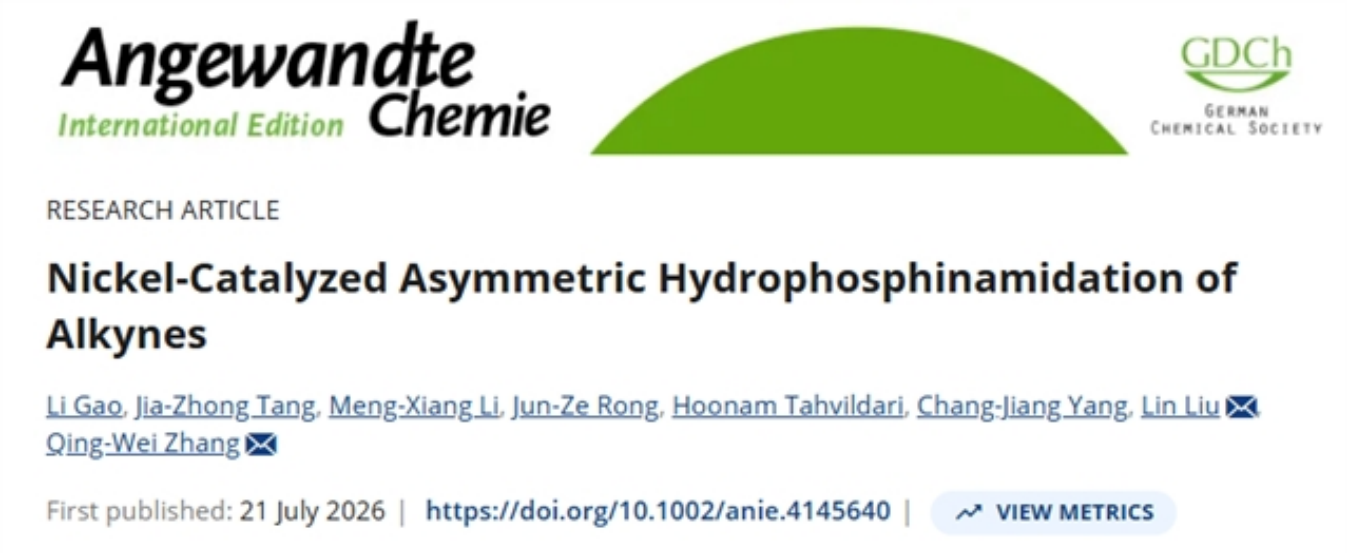
大湾区大学刘霖中国科学技术大学张清伟Angewandte Chemie：镍催化炔烃不对称氢膦酰胺化反应取得重要进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/42022.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！

大湾区大学刘霖中国科学技术大学张清伟Angewandte Chemie：镍催化炔烃不对称氢膦酰胺化反应取得重要进展。论文信息

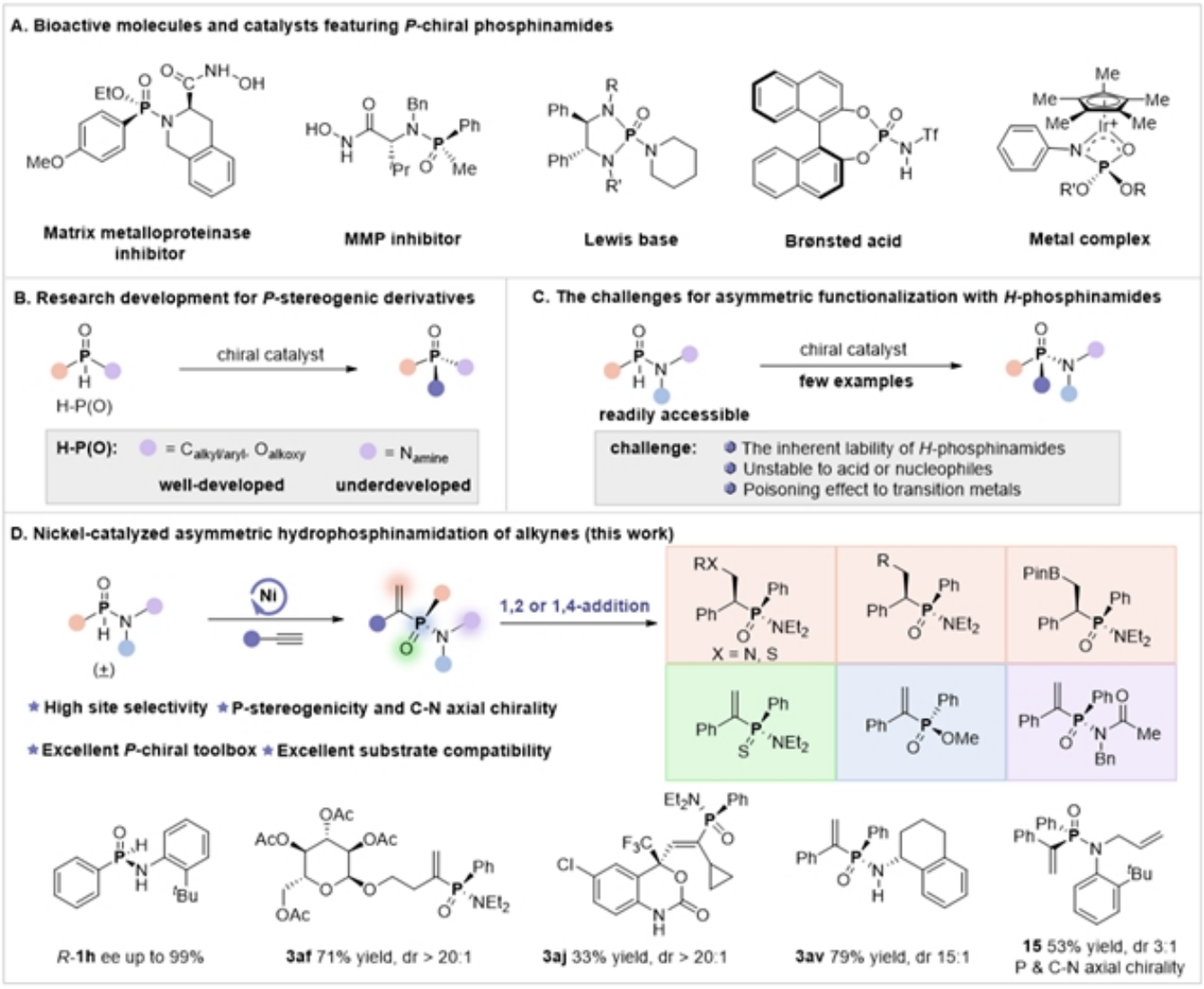


研究背景

含有P-立体中心的有机膦骨架广泛存在于多种药物分子和手性催化剂中，因此其高效的不对称构建一直是有机化学领域重要的研究课题之一。其中，P-立体有机膦酰胺因其P – N键兼具稳定性和可修饰性的独特组合，成为构建多种P-立体结构的关键合成砌块（Scheme 1A）。特别是含有反应性N – H键的N-烷基取代有机磷酰胺，由于胺基的高反应活性和结构多样性，在药物修饰和生物活性分子合成中展现出卓越价值。迄今为止，P-手性膦酰胺的合成主要依赖于膦(III)合成前体的不对称转化或膦(V)合成前体的去对称化。然而，这些方法的普遍适用性受到所需有机膦试剂（如膦酰氯或二氯代膦）稳定性差的限制，其操作、分离和纯化在实际操作中均较为困难。同时，去对称化反应通常需要特定的预官能化起始原料——这种依赖性严重限制了所得产物的结构

多样性，导致P-手性膦酰胺的合成仍鲜有报道（Scheme 1B）。因此，亟需发展一种更为高效的合成策略来实现这类结构单元的快速构建。

H-膦酰胺是一类在有机合成中用途广泛且易于获得的起始原料。迄今为止，关于H-膦酰胺的高立体选择性催化不对称转化的报道相对较少。该领域进展缓慢的主要原因在于：H-膦酰胺及其产物对酸和亲核试剂较为敏感，且其本身易作为强配体和潜在还原剂，常常导致过渡金属催化剂中毒（Scheme 1C）。针对上述难题，作者通过利用H-膦酰胺取代基的位阻效应来平衡其反应性与稳定性，开发了一种镍催化的炔烃不对称氢膦酰胺化反应，该策略能够高效、高对映选择性地合成结构多样的烯基取代P-手性膦酰胺，兼容多种N,N-二烷基和N-烷基取代的H-膦酰胺。尤为重要的是，所得产物在四个不同位点（C=C、P=O、P中心及N原子）展现出正交反应性，为复杂P-手性结构单元的多样性合成提供了强大平台（Scheme 1D）。



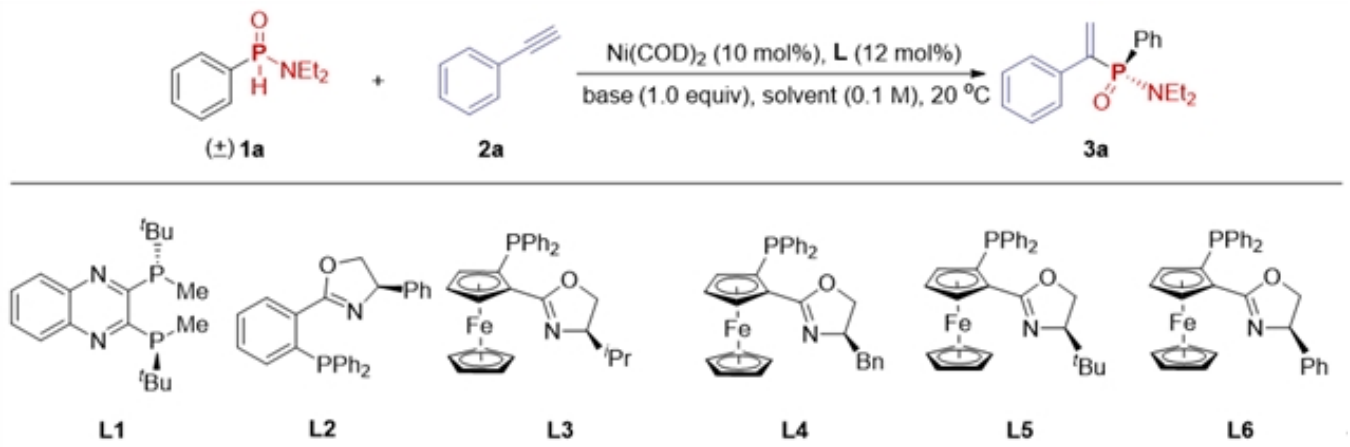
Scheme 1. P-Chiral phosphinamide: applications and synthesis.

反应条件优化

为验证该策略的可行性，大湾区大学刘霖团队与中国科学技术大学张清伟团队合作以H-

膦酰胺1a和苯乙炔2a为模型底物进行反应条件优化。初步评估发现，双齿膦配体L1无活性（Entry 1），而N,P-配体L2可提供76%产率和70% ee（Entry 2）。通过对此类配体骨架修饰改造，确定L6为最佳配体，产率60%、ee值86%（Entry 6）。进一步筛选碱和溶剂未见改善（Entries 7-10）。最终通过提高1a当量，可将目标产物的3a产率提升至72%，ee达90%（Entry 11）。

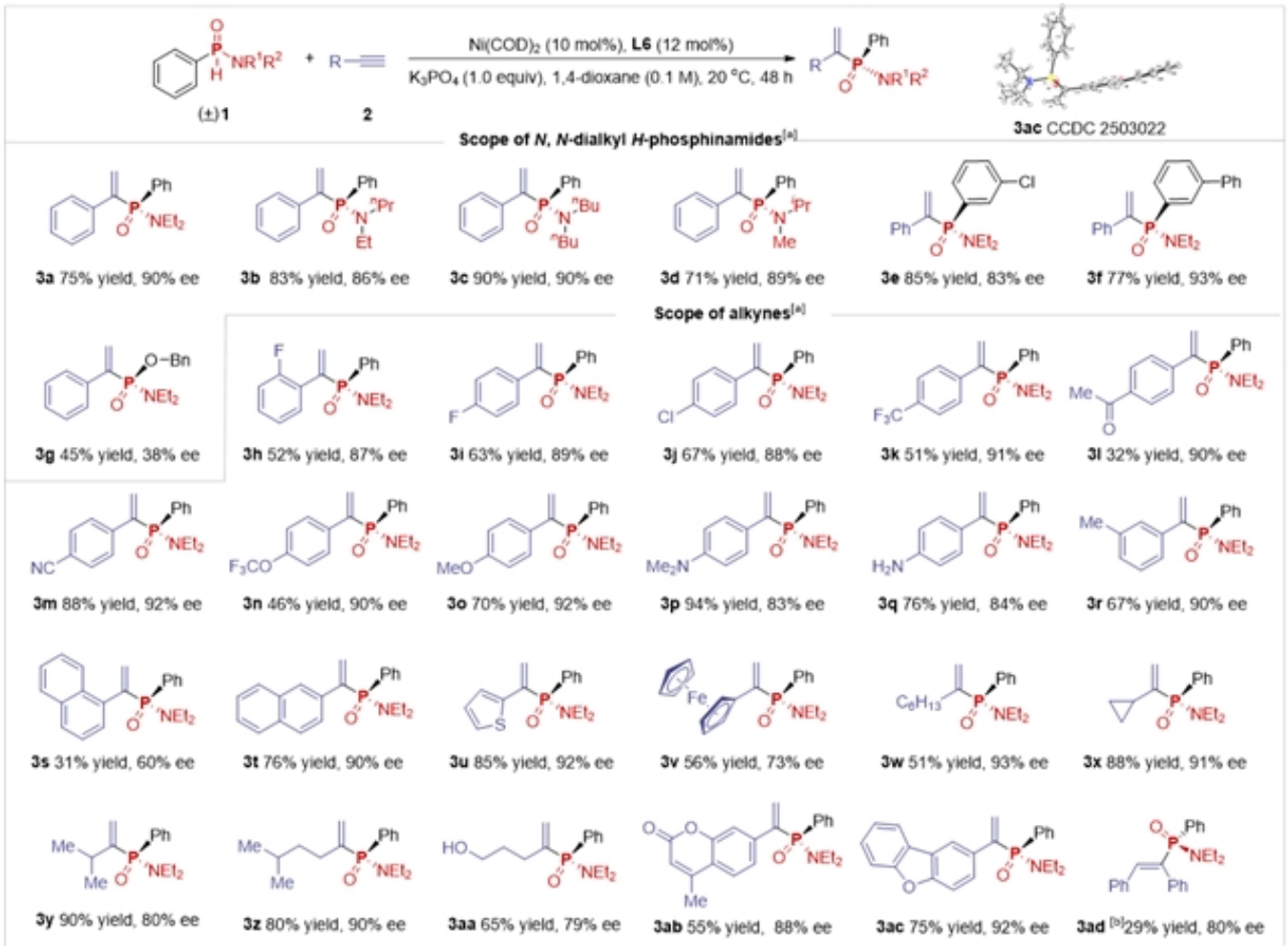
Table 1. Optimization of the reaction conditions[a].

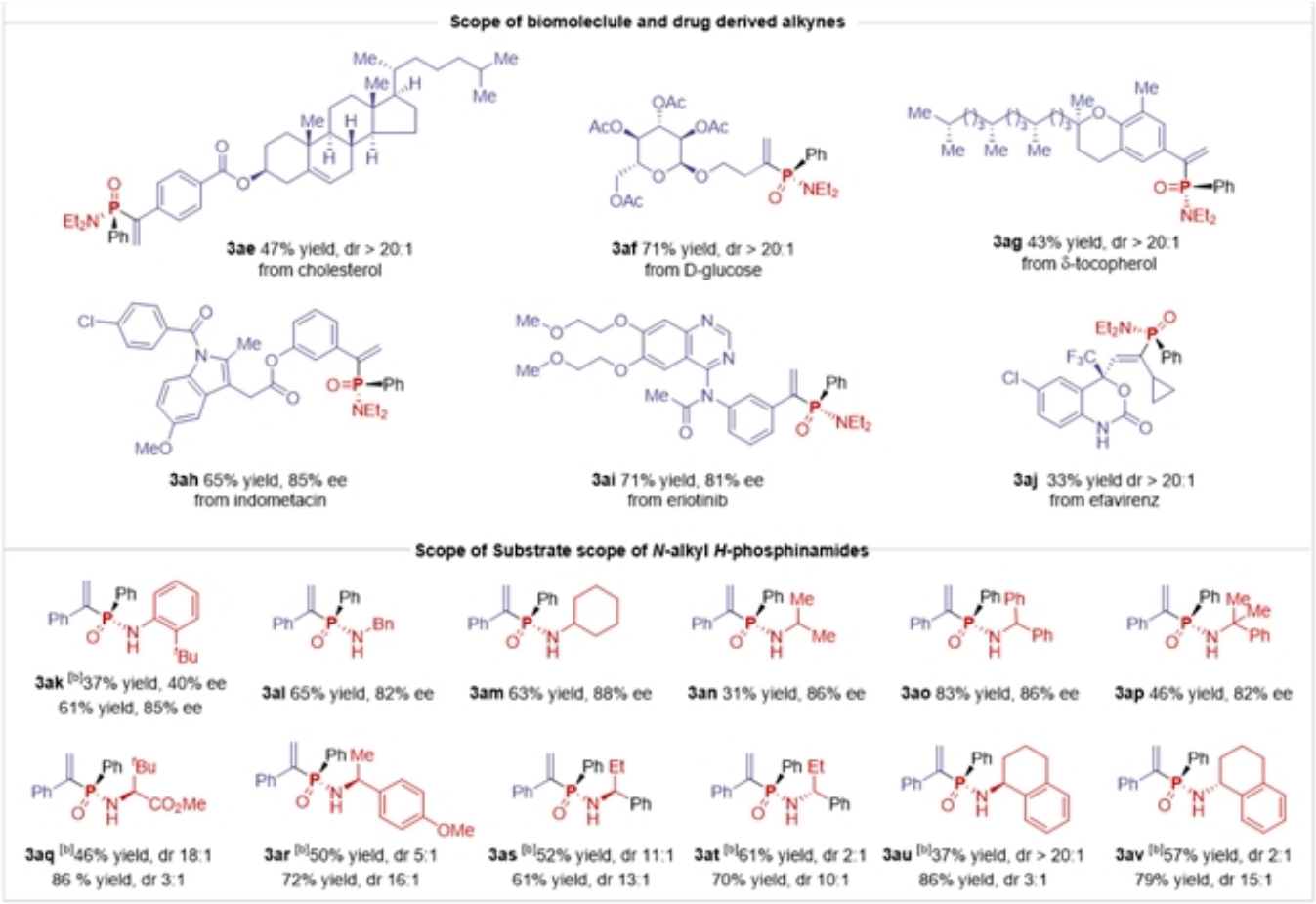


底物范围拓展

在N,N-二烷基H-膦酰胺底物方面， 含有不同二级胺取代基的H-膦酰胺（如丙基乙基、二丁基、异丙基甲基）均可顺利反应，间位含氯和苄基的芳基取代底物同样兼容。在炔烃底物方面，不同电性和不同取代的芳基乙炔均能顺利参与反应，展现出良好的官能团耐受性，可兼容多种官能团，比如卤素、三氟甲基、羰基、氰基、三氟甲氧基、甲氧基、二甲氨基，甚至未保护的伯苯胺基等。值得注意的是，给电子基团取代的炔烃通常展现出更高的产率。烷基取代端炔（包括伯、仲和环烷基取代）同样适用，甚至游离伯醇也能很好耐受。复杂结构炔烃（如胆固醇、D-葡萄糖、δ-生育酚衍生物）的功能化也能顺利实现，展现出优异的非对映选择性。药物衍生物如吲哚美辛和厄洛替尼同样适用。值得一提的是，含有挑战性内炔结构的抗病毒药物依法韦仑也能在标准条件下反应，得到具有出色E/Z立体控制及>20:1 dr的P-手性产物。在N-烷基H-膦酰胺底物方面，多种含伯、仲或叔α-碳取代基的N-烷基H-膦酰胺顺利反应，利用多种含预先存在手性中心的H-膦酰胺，可获得高非对映选择性的目标产物。对照实验表明，磷手性中心的构建主要由手性催化剂控制而非底物手性中心的诱导。

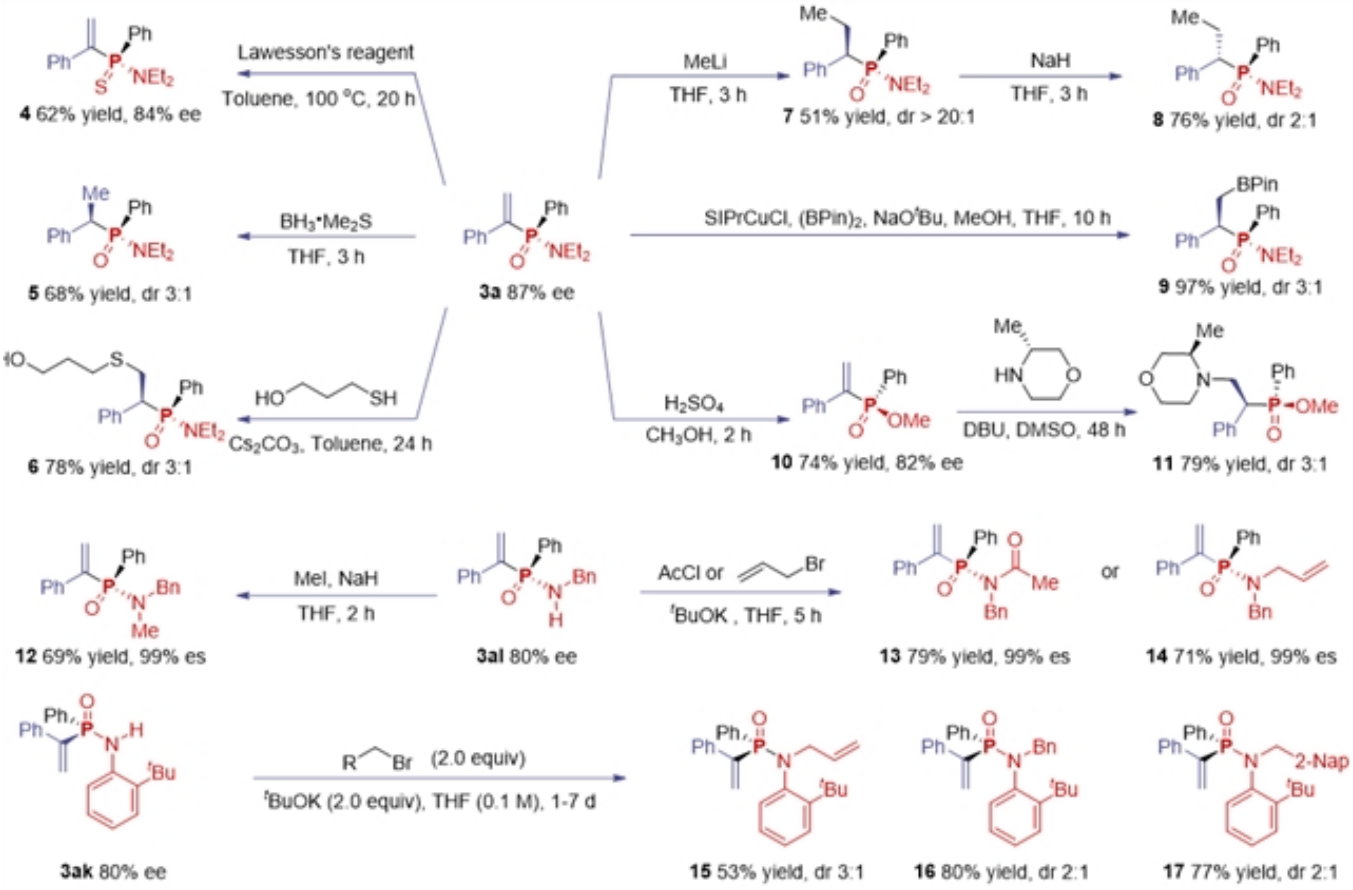
Table 2. Substrate scope of H-phosphinamides and alkynes.





合成应用

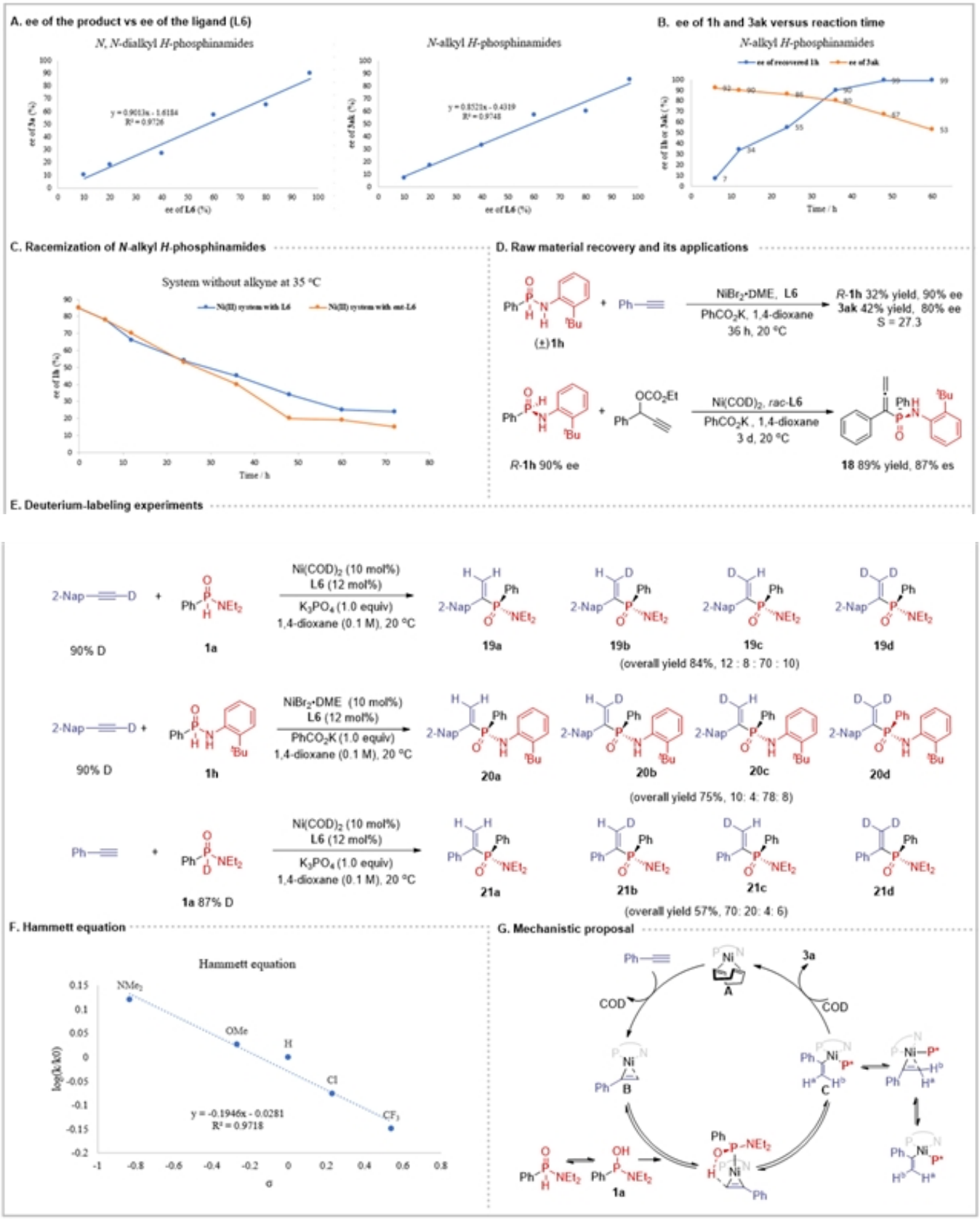
产物可在四个不同位点进行选择性衍生化，可分别发生P=O硫化以及烯烃还原过程。硫醇、甲基锂以及联硼酸酯均可与P-手性膦酰胺发生Michael加成反应，产物展现出优异的非对映选择性。此外，在酸催化下甲醇可与P-手性膦酰胺作用，再经碱促进与手性胺发生Michael加成得三手性中心的P-手性磷酸酯。在N-H键修饰方面， N-H键可分别发生烷基化或酰基化，大位阻的P-手性膦酰胺在烷基化过程中，所得产物同时含有P-立体中心和C – N轴手性的新型结构。



Scheme 2. Synthetic utility for the construction of diverse P-chiral building blocks

机理研究

为探究该反应的真实反应机制，作者开展了一系列机理实验。产物ee值与配体ee值之间的线性相关性表明存在单核镍-配体活性物种（Scheme 3A）。该反应还具有对外消旋N-烷基H-膦酰胺的动力学拆分能力，可使未反应的底物达到高达99%的ee值（Scheme 3B）。在标准条件下但无炔烃存在时，外消旋底物1h不会发生拆分。而在标准条件下，无论是使用L6还是ent-L6，R-1h均会发生缓慢外消旋化（Scheme 3C）。该结果表明，炔烃在某种程度上能保护1h免于外消旋化。这一过程使得我们能够分离得到3ak以及回收的R-1h（收率32%，ee值90%，Scheme 3D），后者可与丙炔酸酯发生立体专一性手性转移反应。将D标记的炔烃与1a和1h反应，主要得到顺式加成产物，同时伴有H – D混杂物种，这一趋势通过D-膦酰胺的实验得到了进一步证实（Scheme 3E）。这些结果共同表明该反应存在一个可逆的质子化过程。此外，反应速率对底物的电子性质敏感，富电子变体表现出更优的反应活性（Scheme 3F）。鉴于Ni(II)和Ni(0)给出相似的结果，Ni(II)很可能在反应中原位被富电子的H-膦酰胺还原为Ni(0)并进入活性催化循环。基于上述实验结果，我们提出了如Scheme 3G所示的机理：炔烃与物种A配位形成镍杂环丙烯中间体B，随后经质子化得到C。该烯基镍中间体经历可逆的顺反异构化，可能导致氢和氘位置发生混杂。随后经过还原消除得到产物，并通过再生A完成催化循环。



Scheme 3. Mechanistic study.

总结

该工作开发了首例镍催化炔烃不对称氢膦酰胺化反应，为多样性N,N-二烷基和N-烷基P-手性膦酰胺的合成提供了高效途径。所得对映富集产物在四个不同位点具有独特的正交反应性，通过调节酸/碱条件可实现1,2-加成、1,4-加成和取代反应的选择性分化，充分展示了其作为通用合成砌块的价值。该策略不仅丰富了手性磷化合物的合成工具箱，也为P-
手性骨架在不对称催化和药物发现中的广泛应用奠定了重要基础。

期刊介绍



Angewandte Chemie是全球化学领域最具影响力的顶级期刊之一，由德国化学会（German

Chemical Society, GDCh）出版，创刊于1887年，最新影响因子为16.9。

来源：Angewandte Chemie

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转发