基于交叉偶联的轴手性邻位四取代联芳基化合物的不对称构建和 Gossypol 的不对称合成

孙书涛 刘磊*

(山东大学化学与化工学院 济南 250100)

Enantioselective Cross-Coupling for Axially Chiral Tetra-*ortho*-Substituted Biaryls and Asymmetric Synthesis of Gossypol

Sun, Shutao Liu, Lei*

(*a* School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)

轴手性联芳基结构广泛存在于药物和活性天然产物中,同时也是数千种手性催化剂和配体的优势骨架。因此,发展高效的策略,实现该类骨架的不对称合成具有重要的意义。目前最简单、可靠的策略是通过过渡金属催化的不对称交叉偶联实现碳(sp²)-碳(sp²)轴的构筑。其中,由于操作简单、原料稳定易得,不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应已成为最方便的方法。然而,目前该方法主要适用于空间位阻较小的邻位三取代联芳基骨架的不对称构建;对于空间位阻更大的邻位四取代联芳基化合物的对映选择性构建,仍未得到很好的解决。现有方法普遍存在反应活性低、对映选择性差和底物范围局限等不足。例如,偶联反应主要使用 1-萘衍生物作为底物,从而导致产物往往局限于含有萘环的联芳基结构。而对于邻位四取代的双苯基型联芳基化合物的不对称合成仍具有很大挑战性^[1]。因此,发展一个具有良好兼容性和底物普适性的偶联方法,实现结构多样的邻位四取代联芳基化合物的不对称合成,具有重要的科学意义和应用价值。

另一方面,非共价键相互作用对于不对称催化反应的对映选择性具有十分重要的影响^[2-3]。该作用在通过不对称 Suzuki-Miyaura 偶联合成轴手性邻位三取代联芳基化合物的研究中已经得到了应用。汤文军课题组使用含磷手性的单膦配体作为催化剂,利用两个偶联组分之间的次级相互作用(polar- π),实现了轴手性含萘邻位三取代联芳基化合物的不对称合成(Scheme 1A)^[4-6]。然而,在邻位四取代双苯基型联芳基化合物的不对称合成中,

由于其底物缺乏延伸的 π 体系,因此需要发展新的手性催化剂和偶联控制模式来有效的识别苯基底物上的两个邻位取代基,从而实现有效的对映选择性控制。

(A) Previous work: for chiral tri-*ortho*-substituted, naphthalene-based biaryls

(B) This work: for chiral tetra-*ortho*-substituted, biphenyl-type biaryls

图式 1 邻位多取代联芳基化合物的不对称合成

Scheme 1 Asymmetric synthesis of multi-*ortho*-substituted biaryls

最近,中国科学院上海有机化学研究所汤文军课题组设计了一个新型的、含有氢键供体的磷手性单膦配体,成功地实现了轴手性邻位四取代的双苯基型联芳基化合物的不对称构建(Scheme 1B)^[7]。首先,他们选取邻位同时含有烷氧基和醛基取代的芳基偶联组分 1 和 2 进行探索(Scheme 2)。实验结果表明,手性配体的选择对

* Corresponding author. E-mail: leiliu@sdu.edu.cn. Published online June 9, 2020.

反应的收率和对映选择性至关重要. 尽管使用此前报道的配体 **L1** 和 **L2**^[5], 反应可以顺利发生, 但对映选择性较差. 使用含有三级醇的 **L4** 作为配体时, 反应的收率和对映选择性有了明显提升. 作为对比, 将三级醇保护之后的配体 **L3** 的催化效果明显降低, 表明醇羟基的重要性. 当在配体中 2,6-二甲氧基苯基骨架的 3,5 位上引入双取代基时, 反应的对映选择性有了较大提升, 特别是当在 **L6** 配体中引入双环戊基时, 偶联反应的对映选择性达到了 92% *ee*.

图式 2 偶联反应的配体效应

Scheme 2 Ligand effect on cross-coupling reaction

该方法展示出了良好的官能团兼容性, 含有不同取代基和取代形式的底物均能有效地发生交叉偶联, 以优异的产率和对映选择性生成轴手性邻位四取代双苯基型联芳基产物. 此外, 该方法同样适用于轴手性邻位四取代萘基-苯基型和邻位四取代萘基-萘基型联芳基化合物的不对称合成.

为了研究反应的立体控制模式, 他们对配体 (*R,R*)-**L6**、Pd(II)和相应芳基氯代物的氧化加成产物 **4** 进行了单晶衍射分析, 发现其结构为一个 C_2 对称的二聚体(图 1A). 除了 Pd-P 的配位外, 三级醇的氧原子也配位到了 Pd 中心上, 并形成了一个氧环钯五元环[Pd-O = 2.15 Å]. **L6** 中的醇羟基被认为在偶联过程中起到了内碱的作用, 从而大大提高了反应活性. 此外, 单晶结构表明, 底物 **2** 的醛基氧原子与 **L6** 中相邻环戊基的一个氢原子间存在弱的非共价相互作用.^[8,9] 因此, 他们推测了如图 1B 所示的立体控制模式, 其中两个非共价相互作用, 即底物 **2** 醛基氧与 **L6** 环戊基氢之间的非共价

相互作用以及醇羟基与底物 **1** 醛基氧之间的氢键作用, 对于手性控制至关重要.

(A) Oxidative addition Pd(II) complex

(B) Proposed stereochemical model

图 1 对映选择性偶联过程的立体控制模式

Figure 1 Stereochemical model for enantioselective cross-coupling

最后, 他们利用该不对称 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应作为核心步骤, 通过 10 步反应, 成功地实现了活性天然产物(一)-gossypol^[10]的不对称全合成(Scheme 3), 从而验证了该方法在复杂分子合成中的实用性.

图式 3 (一)-gossypol 的对映选择性合成

Scheme 3 Enantioselective synthesis of (–)-gossypol

综上所述, 汤文军课题组采用基于非共价相互作用的设计理念, 开发了大位阻的磷手性单膦配体 BaryPhos, 实现了多种类型轴手性邻位四取代联芳基化合物的不对称合成. 机理研究表明, 配体与底物之间的双重非共价键相互作用对于手性从配体到产物的传递至关重要. 此外, 他们还实现了活性天然产物(一)-gossypol 的不对称全合成, 展示出该方法的良好应用性.

References

- [1] Chen, W.-W.; Zhao, Q.; Xu, M.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1072.
- [2] Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. *Nature* **2017**, *543*, 637.
- [3] Mahmudov, K. T.; Gurbanov, A. V.; Guseinov, F. I.; Guedes da Silva, M. F. C. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *387*, 32.
- [4] Tang, W.; Patel, N. D.; Xu, G.; Xu, X.; Savoie, J.; Ma, S.; Hao, M.-H.; Keshipeddy, S.; Capacci, A. G.; Wei, X.; Zhang, Y.; Gao, J.; Li, W.; Rodriguez, S.; Lu, B. Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258.
- [5] Xu, G.; Fu, W.; Liu, G.; Senanayake, C. H.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570.
- [6] Xu, G.; Senanayake, C. H.; Tang, W. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1101.
- [7] Yang, H.; Sun, J.; Gu, W.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8036.
- [8] Shen, X.; Jones, G. O.; Watson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.
- [9] Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, New York, **1999**.
- [10] Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. *Chem. Commun.* **1997**, 1573.

(Li, L.)