动力学拆分合成新型的基于氧化吲哚的轴手性苯乙烯化合物

江梦雪^a 周涛^{*,b} 史炳锋^{*,b}^(a) 五邑大学化学与环境工程学院 广东江门 529020^(b) 浙江大学化学系 杭州 310027

Construction of a New Class of Oxindole-Based Axially Chiral Styrenes via Kinetic Resolution

Jiang, Mengxue^a Zhou, Tao^{*,b} Shi, Bingfeng^{*,b}^(a) School of Biotechnology and Health Sciences, Wuyi University, Jiangmen, Guangdong 529020^(b) Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027

基于芳环的轴手性骨架广泛存在于天然产物和药物分子中,也是很多常见的优势手性配体和催化剂的核心结构,同时,其在材料化学中的应用也越来越广泛.近年来,轴手性化合物的发展特别迅猛,但大部分研究集中在联芳基轴手性化合物和杂芳环轴手性化合物^[1-2].相比较而言,苯乙烯类轴手性化合物或者芳基烯烃轴手性骨架的合成和应用发展却非常缓慢,可能是由于其旋转能垒较低、构型稳定性较弱.最近几年,一些催化不对称构建轴手性苯乙烯或者芳基烯烃轴手性骨架的方法才相继被报道.谭斌课题组^[3]和闫海龙课题组^[4]分别报道了通过有机小分子催化的炔烃衍生物的不对称加成反应合成苯乙烯轴手性化合物.2016年,顾振华课题组^[5]利用Pd催化的芳基溴化物和重氮化合物的交叉偶联成功合成了轴手性二氢萘骨架.2017年,Smith课题组^[6]通过手性相转移催化剂催化的烷基化也实现了二氢萘结构的轴手性分子的高效构建.最近,史炳锋课题组^[7-8]分别利用瞬态手性辅基和Pd(II)/焦谷氨酸(*L*-pGlu-OH)不对称碳氢键活化策略,实现了一系列开链轴手性苯乙烯化合物的构建.然而,此类轴手性化合物的骨架类型和催化不对称合成方法极为有限,因此,发展新的催化不对称方法,用于此类轴手性苯乙烯/烯烃-芳烃骨架的高效不对称合成具有重要的意义.

氧化吲哚是许多天然生物碱和药物分子的核心骨架,基于这一类骨架的衍生物受到化学家们的广泛关注,但是,氧化吲哚的轴手性骨架却很少被报道.2016年,江苏师范大学化学与材料科学学院石枫课题组^[9]发

现在布朗斯特酸(B-H)催化下,靛红和邻氨基苄基吲哚反应可以以很高的产率和*Z/E*选择性生成一种新型的基于氧化吲哚的轴手性苯乙烯骨架(Scheme 1a).但是作者经过大量的尝试发现,手性布朗斯特酸(B*-H)作为催化剂并不能控制该反应的立体选择性,只能得到外消旋的轴手性苯乙烯化合物.动力学拆分作为一种常见的有效获得光学纯化合物的策略引起了作者的注意,作者设想通过对外消旋体 $\mathbf{3}$ 的催化动力学拆分,也许能实现该类轴手性骨架的不对称合成.该策略面临的挑战是找到合适的拆分试剂与消旋的产物 $\mathbf{3}$ 发生反应,同时能找到与这个反应匹配的手性催化剂,在催化轴手性苯乙烯的两种阻旋异构体参与反应时,能够产生足够的速率差异实现拆分.基于这个设计思路,最近,石枫课题组^[10]成功实现了手性磷酸催化下基于氧化吲哚的苯乙烯化合物与吲内酯的动力学拆分反应(Scheme 1b).经过大量的条件筛选,作者发现该反应在(*R*)-3,3'-双(2-萘基)-1,1'-联萘酚磷酸酯作为催化剂, R^3 和 R^4 分别为4-氯苯基和苯基的吲内酯作为开环试剂时,能以高对映选择性获得基于氧化吲哚的轴手性苯乙烯化合物(*R*)- $\mathbf{3}$ (74%~98% ee),同时也能以很好的立体选择性合成兼具轴手性与中心手性的二酰胺开环产物(*Sa,S*)- $\mathbf{5}$ (84:16~94:6 dr, 76%~95% ee).控制实验表明该反应可能的活化模型如Scheme 2所示.手性磷酸催化剂能通过氢键同时与底物 $\mathbf{3}$ 及吲内酯相互作用,从而活化苯乙烯上的氨基,促使其进攻吲内酯发生开环反应,而与手性磷酸构型匹配的阻旋异构体(*S*)- $\mathbf{3}$ 与吲内酯的反应速率远远大于另

* Corresponding authors. E-mail: skybasket@126.com; bfishi@zju.edu.cn. Published online December 4, 2020.

(a) Discovery of a new class of oxindole-based axially chiral styrene derivatives

(b) Design of the catalytic KR to access oxindole-based axially chiral styrenes

图式 1 氧化吲哚类轴手性苯乙烯骨架的发现和动力学拆分

Scheme 1 Discovery and kinetic resolution (KR) of oxindole-based axially chiral styrene skeletons

图式 2 可能的动力学拆分反应模型

Scheme 2 Plausible model of this KR reaction

一种阻旋异构体, 从而得到光学纯的反应物和开环产物。

为了证明这一类新型骨架的潜在应用价值, 作者对该反应进行了克级制备, 反应结果与 0.1 mmol 规模的反应几乎相同。同时作者对拆分的产物进行了多官能团衍生化, 也对衍生物的应用进行了初步探索。拆分出来的产物(R)-3a 可以转化成新型的手性硫脲-叔胺类催化剂 6, 手性硫脲衍生物 7 以及硫脲-叔膦衍生物 8 和 10, 硫脲-叔膦衍生物可以进一步转化成硫脲-硫代膦衍生物 9 和 11, 转化过程中对映选择性都能够保持(Scheme 3)。手性硫脲-叔胺 6 可以高效地催化邻亚甲基苯醌 12 与丙二腈 13 的不对称[4+2]环化反应, 催化效果大大优于常用的手性硫脲-叔胺类催化剂(Scheme 3a)。轴手性硫脲-叔膦衍生物 10 作为手性有机小分子催化剂能够催化联烯 15 与靛红的烯炔衍生物 16 发生[4+2]环加成反应(Scheme 3b), 都能获得了良好的收率、优秀的非对映选择性, 并且能够在一定程度上控制反应的对映选择性。这些结果表明, 此类基于氧化吲哚的轴手性苯乙烯

骨架很有希望开发成新型的轴手性有机小分子催化剂。

图式 3 氧化吲哚的轴手性苯乙烯的应用

Scheme 3 Applications of oxindole-based axially chiral styrenes

综上所述, 江苏师范大学石枫课题组首次以动力学拆分的策略实现了新型的基于氧化吲哚的轴手性苯乙烯化合物的合成. 该策略为高对映选择性合成轴手性苯乙烯类化合物的合成提供了一种新的思路, 同时丰富了

轴手性苯乙烯化合物的类型. 作者也对这一类的轴手性苯乙烯骨架的应用做了探索, 证明了其在催化不对称合成中潜在的应用价值.

References

- [1] Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- [2] Zhang, S.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1522 (in Chinese).
(张硕, 廖港, 史炳烽, 有机化学, **2019**, *39*, 1522.)
- [3] Zheng, S.-C.; Wu, S.; Zhou, Q.; Chung, L.W.; Ye, L.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15238.
- [4] Jia, S.; Chen, Z.; Zhang, N.; Tan, Y.; Liu, Y.; Deng, J.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7056.
- [5] Feng, J.; Li, B.; He, Y.; Gu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2186.
- [6] Jolliffe, J. D.; Armstrong, R. J.; Smith, M. D. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 558.
- [7] Song, H.; Li, Y.; Yao, Q.-J.; Jin, L.; Liu, L.; Liu, Y.-H.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6576.
- [8] Jin, L.; Yao, Q.-J.; Xie, P.-P.; Li, Y.; Zhan, B.-B.; Han, Y.-Q.; Hong, X.; Shi, B.-F. *Chem* **2020**, *6*, 497.
- [9] Liang, J.; Zhang, H.-H.; Wang, C.-S.; Wu, Q.; Shi, F. *Synthesis* **2016**, *48*, 4548.
- [10] Ma, C.; Sheng, F.-T.; Wang, H.-Q.; Deng, S.; Zhang, Y.-C.; Jiao, Y.; Tan, W.; Shi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15686.

(Cheng, F.)