

Ru(II)催化的硫手性杂环亚砷亚胺的不对称合成

吴 琼^a 石 枫^{*,b}^(a) 徐州工程学院材料与化学工程学院 江苏徐州 221018)^(b) 江苏师范大学化学与材料科学学院 江苏徐州 221116)

Ru(II)-Catalyzed Asymmetric Synthesis of S-Chiral Heterocyclic Sulfoximines

Wu, Qiong^a Shi, Feng^{*,b}^(a) School of Materials and Chemical Engineering, Xuzhou University of Technology, Xuzhou, Jiangsu 221018)^(b) School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)

具有杂原子手性的杂环化合物是一类重要的手性物质, 存在于许多手性药物、农药及催化剂中. 由于该类化合物的合成中涉及杂环体系的构建、杂原子手性的产生与对映选择性的控制, 所以实现其催化不对称合成非常具有挑战性. 其中, 硫手性杂环亚砷亚胺(图1)在药物化学中具有突出的优势^[1], 该类化合物的催化不对称合成具有重要的意义. 但是, 催化不对称合成该类化合物的策略却寥寥无几. 2014年, Blom 课题组^[2]在手性配体络合的铁催化剂存在下, 通过外消旋亚砷与对甲苯磺酰氨基苯磺(PhI=NTs)的动力学拆分反应, 实现了手性亚砷亚胺的不对称合成, 但是没有实现硫手性杂环的构建. 2018年, 李兴伟课题组^[3]和 Cramer 课题组^[4]分别报道了手性 Cp^{*}Rh(III)催化的不对称 C—H 键活化策略, 实现了硫手性杂环亚砷亚胺的对映选择性合成. 但是, 催化不对称合成该类化合物的策略仍然非常有限. 所以, 迫切需要发展更加简洁高效的策略, 为硫手性杂环亚砷亚胺的高对映选择性合成提供新方法.

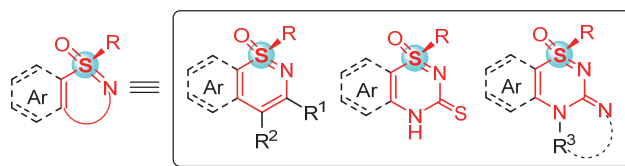


图1 代表性硫手性杂环亚砷亚胺

Figure 1 Representative S-chiral heterocyclic sulfoximines

为了实现这一目标, 解决催化不对称合成硫手性杂环亚砷亚胺中存在的挑战性问题, 浙江大学化学系史炳锋课题组^[5-6]基于对 C—H 键活化反应的深入理解, 设想采用 Ru(II)催化的不对称 C—H 键活化反应, 实现硫手性杂环亚砷亚胺的对映选择性合成. 根据 Ru(II)-芳烃配合物的结构, 他们认为实现 Ru(II)催化的不对称 C—H 键活化反应有三种可能的策略(图2): 第一种是通过设计手性芳烃配体来发展 Ru(II)催化剂; 第二种是采用手性瞬态辅基(cTDG)^[7]; 第三种是采用简便易得的外加手

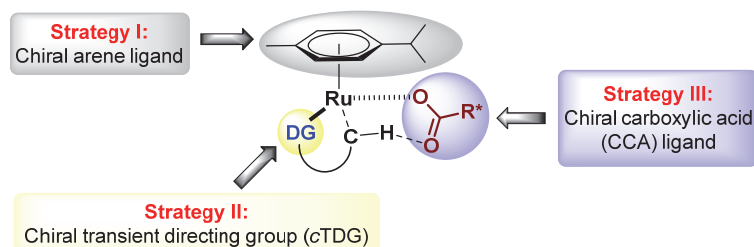


图2 Ru(II)催化的对映选择性 C—H 活化策略

Figure 2 Strategies for Ru(II)-catalyzed enantioselective C—H activation

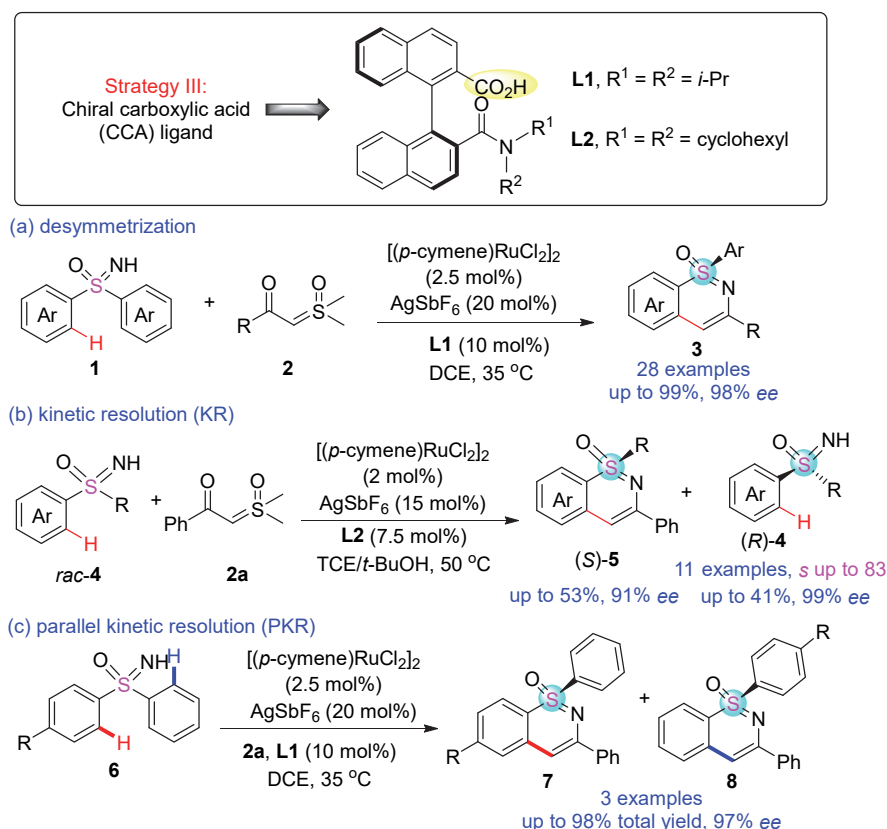
* Corresponding author. E-mail: fshi@jsnu.edu.cn. Published online July 12, 2021.

性配体, 这是较为理想的策略. 羧酸阴离子常常能促进 Ru(II)催化的碳氢键活化反应^[8], 所以采用手性羧酸 (CCAs)作为外加的配体, 或许能够对 C—H 键断裂这一步骤的对映选择性控制起到诱导作用^[9].

在此思路指引之下, 史炳锋课题组设计了一类新型的手性联萘骨架衍生的单羧酸, 并将其作为手性配体, 实现了 Ru(II)催化下亚砷亚胺与 α -羰基亚砷叶立德的对映选择性 C—H 键活化/环化反应(Scheme 1)^[10]. 在该反

应中, 通过去对称化、动力学拆分(KR)和平行动力学拆分(PKR)等过程, 高产率、高对映选择性地合成了一系列硫手性杂环亚砷亚胺化合物.

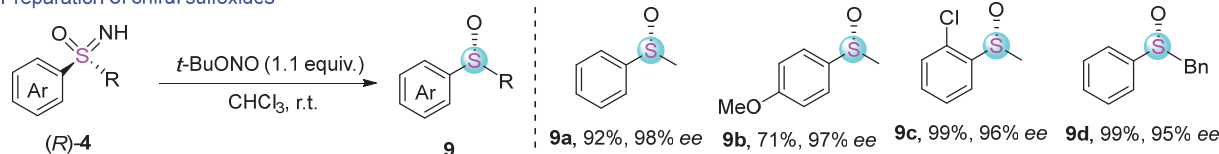
随后, 作者开展了产物的衍生化研究, 探索了该方法的潜在应用价值. 拆分得到的手性亚砷亚胺(*R*)-4 能够被还原成相应的手性亚砷 **9**, 并且对映选择性能得到保持(Scheme 2, a). 此外, 手性亚砷亚胺(*S*)-4 经过简



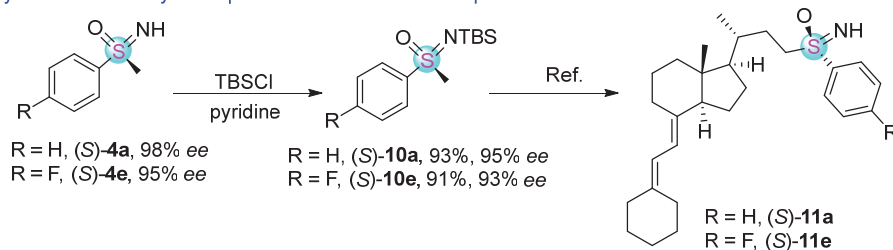
图式 1 Ru(II)催化的硫手性杂环亚砷亚胺的合成

Scheme 1 Ru(II)-catalyzed asymmetric synthesis of *S*-chiral heterocyclic sulfoximines

(a) Preparation of chiral sulfoxides



(b) Synthesis of the key chiral precursors to bioactive compounds



图式 2 手性亚砷亚胺 4 在合成中的应用

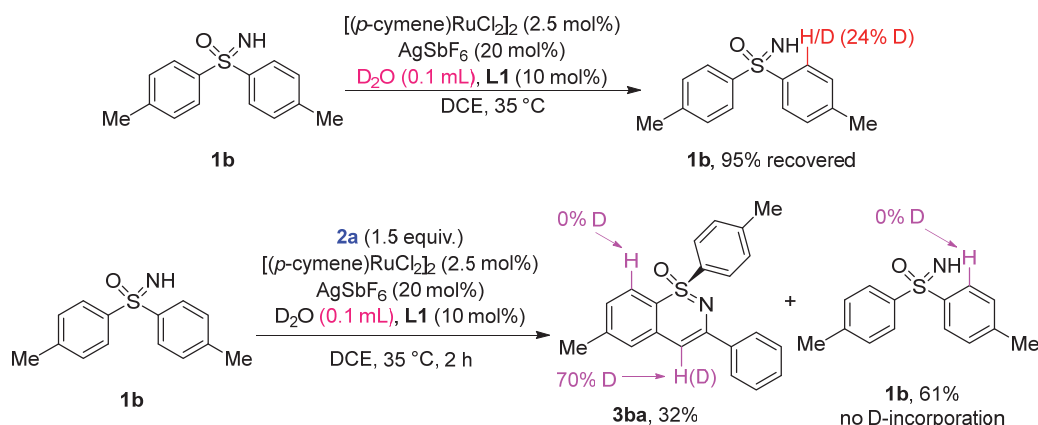
Scheme 2 Synthetic application of chiral sulfoximines 4

单的基团保护, 就可以实现人细胞色素 P450C24 羟化酶抑制剂(S)-**11** 的前体(S)-**10** 的合成(Scheme 2, b).

此外, 作者通过 H/D 交换实验研究初步探索了反应的机理(Scheme 3). 在标准的反应条件下, 当反应体系中不存在 α -羰基亚砷叶立德 **2a** 时, 回收的反应物 **1b** 的结构中能够检测到 24% 的氘代产物; 当 **2a** 存在时, 无论是回收得到的原料 **1b** 的结构中, 还是产物 **3ba** 的结构中, 亚砷亚胺基团的邻位均不能检测到氘氢. 这些结果表明, 在不存在亚砷叶立德 **2a** 的条件下, C—H 键活化这一步是可逆的, 同时也表明 **2a** 存在下, 后续的偶联反应明显快于 C—H 键活化. 此外, 作者还通过平行实验

研究了相关反应的动力学同位素效应, 结果发现 $k_H/k_D = 1.5$, 表明 C—H 键断裂可能是反应的决速步骤.

综上所述, 史炳锋课题组发展了一种催化不对称合成硫手性杂环亚砷亚胺的新策略. 通过设计新型的手性联萘衍生的单羧酸配体, 将其应用于 Ru(II)催化的亚砷亚胺与 α -羰基亚砷叶立德的不对称 C—H 键活化/环化反应, 实现了硫手性杂环亚砷亚胺的高效、高对映选择性合成. 该工作不仅为解决催化不对称合成硫手性杂环亚砷亚胺中存在的挑战性问题提供了新策略, 而且为实现新型的手性羧酸配体在 Ru(II)催化的对映选择性 C—H 官能团化反应中的应用指明了方向.



图式 3 H/D 交换实验
Scheme 3 H/D exchange experiment

References

- [1] Lücking, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9399.
- [2] Wang, J.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 966.
- [3] Shen, B.; Wan, B.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 15534.
- [4] Sun, Y.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 15539.
- [5] Zhang, Q.; Shi, B.-F. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 647.
- [6] Zhang, Q.; Shi, B.-F. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 2750.
- [7] Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, 351, 252.
- [8] Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315.
- [9] Shao, Q.; Wu, K.; Zhuang, Z.; Qian, S.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 833.
- [10] Zhou, T.; Qian, P.-F.; Li, J.-Y.; Zhou, Y.-B.; Li, H.-C.; Chen, H.-Y.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 6810.

(Zhao, C.)