

新型轴手性苯乙烯类硫脲-叔胺催化剂的设计与应用

闫海龙*

(重庆大学药学院 重庆 401331)

Design and Application of Axially Chiral Styrene-Based Thiourea-Tertiary Amine Catalysts

Yan, Hailong*

(School of Pharmaceutical Sciences, Chongqing University, Chongqing 401331)

高效手性催化剂的开发是催化不对称合成的关键,而优势手性骨架的设计与构建是高效催化剂开发的核心^[1]. 因此,设计与开发新型的优势手性骨架及其衍生的高效手性催化剂,是催化不对称合成领域永恒的主题^[2]. 轴手性骨架是一类公认的开发手性催化剂及配体的优势手性骨架^[3],其中,轴手性联萘骨架应用最为广泛^[4]. 与之相比,轴手性苯乙烯类手性骨架在不对称催化领域的应用十分有限^[5-8],目前仅有零星的文献报道,谭斌课题组开发的 ECPA 和 EBINOL-Phos^[6]、史炳锋课题组开发的 CCA^[7]和 *S*-olefin^[8](图 1). 造成上述现象的原因包括轴手性苯乙烯骨架构建策略有限以及难以引入活化基团等诸多挑战性问题.

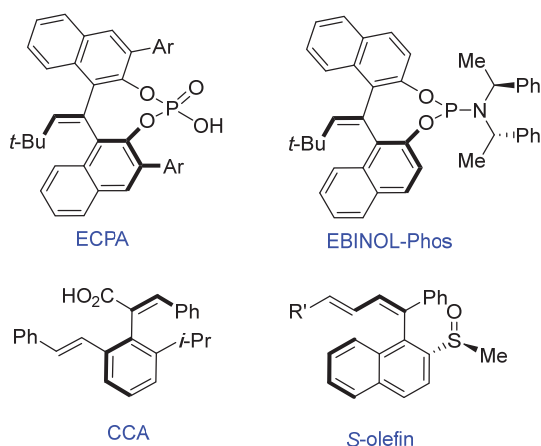


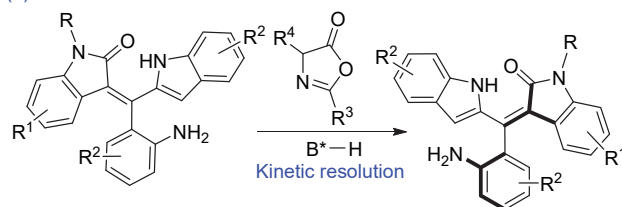
图 1 一些轴手性苯乙烯衍生的手性催化剂和配体

Figure 1 Limited chiral catalysts and ligands derived from axially chiral styrenes

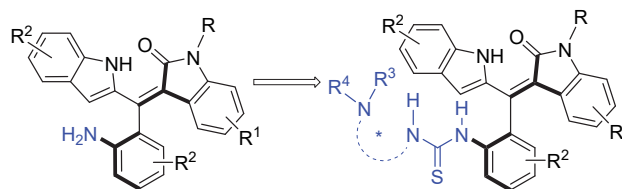
针对上述挑战性问题,江苏师范大学化学与材料科

学学院石枫课题组^[9]设计了一类新型的轴手性苯乙烯骨架衍生的硫脲-叔胺催化剂. 该课题组^[10]曾经采用催化动力学拆分的策略(Scheme 1, a),高对映选择性地获得了一类新型的氧化吲哚衍生的轴手性苯乙烯骨架. 基于此工作,作者设想利用轴手性苯乙烯骨架上的氨基作为反应位点,引入手性硫脲-叔胺基团,产生新型的手性有机小分子催化剂. 硫脲-叔胺基团不仅具有氢键给体及手性碱等多重活化位点,而且能够在轴手性苯乙烯骨架上引入多重手性元素,从而为新型手性催化剂提供多重活化位点(Scheme 1, b).

(a) Previous work:



(b) Design of styrene-based chiral organocatalysts



图式 1 轴手性苯乙烯衍生硫脲-叔胺催化剂的设计思路

Scheme 1 Design of axially chiral styrene-based thiourea-tertiary amine catalysts

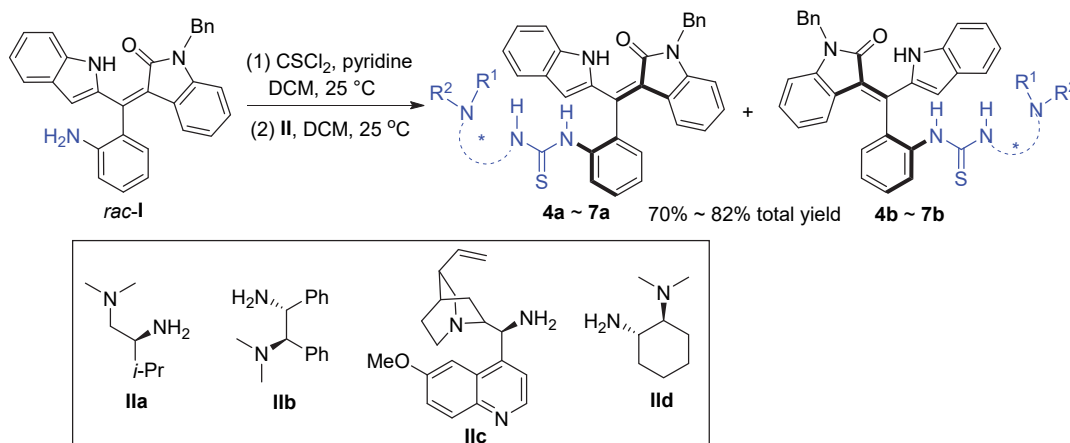
在上述设计思路指引下,作者通过简便的两步反应,合成了轴手性苯乙烯衍生的硫脲-叔胺催化剂 4~7

* Corresponding author. E-mail: yhl198151@cqu.edu.cn. Published online January 31, 2022.

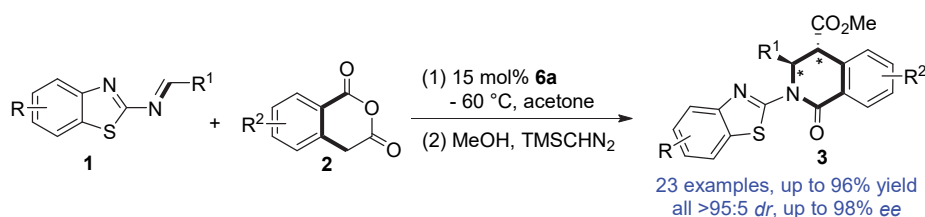
(Scheme 2, a). 随后, 为了解决 2-苯并噻唑衍生的亚胺参与的催化不对称(2+n)环化反应中存在的挑战性问题, 作者将此类新型催化剂应用于该类亚胺 **1** 与高肽酸酐 **2** 的不对称(2+4)环化反应, 实现了 2-苯并噻唑衍生亚胺参与的首例催化不对称(2+4)环化反应, 高收率、高立体选择性地合成了一系列手性六元含氮杂环化合物 **3** (Scheme 2, b).

为了研究新型催化剂中轴手性苯乙烯骨架在反应活性以及立体选择性控制中的作用, 作者对比了最优催化剂 **6a** 与市售催化剂 **8** 的催化效果(Scheme 3). 结果表明催化剂 **6a** 比市售催化剂 **8** 在控制反应性和对映选择性方面, 都具有更好的效果. 这说明轴手性苯乙烯骨架对反应性和对映选择性的控制都具有重要作用.

(a) Synthetic route for axially chiral styrene-based thiourea-tertiary amine catalysts

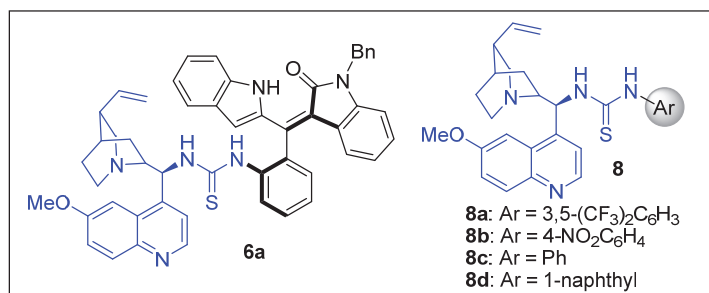
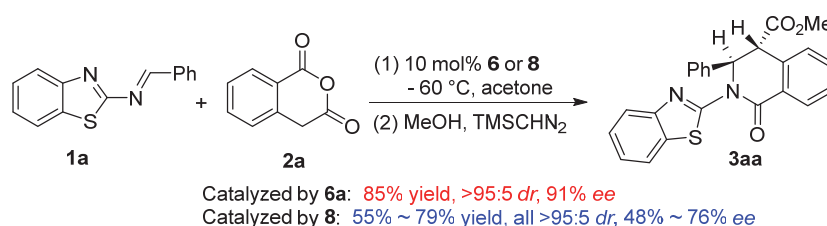


(b) Axially chiral styrene-based organocatalysts-enabled (2+4) cyclization



图式 2 轴手性苯乙烯衍生的硫脲-叔胺催化剂的合成及应用

Scheme 2 Synthesis and application of axially chiral styrene-based thiourea-tertiary amine catalysts



图式 3 探究催化剂 **6a** 中轴手性苯乙烯骨架作用的控制实验

Scheme 3 Control experiments to study the role of the axially chiral styrene scaffold in catalyst **6a**

为了深入理解轴手性苯乙烯衍生的硫脲-叔胺催化剂的活化模式,石枫课题组与汕头大学理学院倪绍飞博士合作,对 **6a** 催化的反应历程、关键过渡态及绝对构型的产生等进行了理论计算。此外,还对比了催化剂 **6a** 与市售催化剂 **8a** 活化底物的关键过渡态 **TS1** 和 **TS2**(图2)。结果表明过渡态 **TS1** 具有明显的优势,如可以形成更多的氢键及具有类似手性口袋的手性环境等。理论计算还发现,催化剂 **6a** 中吡啶 NH 基团与氧化吡啶的 C=O 基团形成了一个分子内氢键,这个分子内氢键使吡啶环与氧化吡啶环紧密地连接在一起,由此形成一个坚实的手性口袋,从而有效地控制了反应的对映选择性。

综上所述,石枫课题组巧妙地设计了一类新型的轴手性苯乙烯衍生的硫脲-叔胺催化剂,此类催化剂具有

合成路线简便以及拥有多重活化位点和多重手性元素等优势。该催化剂被首次成功应用于 2-苯并噻唑亚胺参与的不对称(2+4)环化反应,实现了对反应的化学选择性、非对映选择性和对映选择性的控制。作者通过理论计算证明,轴手性苯乙烯骨架与底物间的氢键作用对反应性和立体选择性控制具有重要作用。此外,作者还发现此类催化剂具有多重手性元素和活化位点等结构特点,使催化剂能够形成刚柔相济的手性口袋,从而促进催化剂及底物之间多重氢键的形成。该研究深化了对轴手性苯乙烯衍生的硫脲-叔胺催化剂活化机制的理解,同时也为新型手性催化剂的设计与开发提供了新的思路。

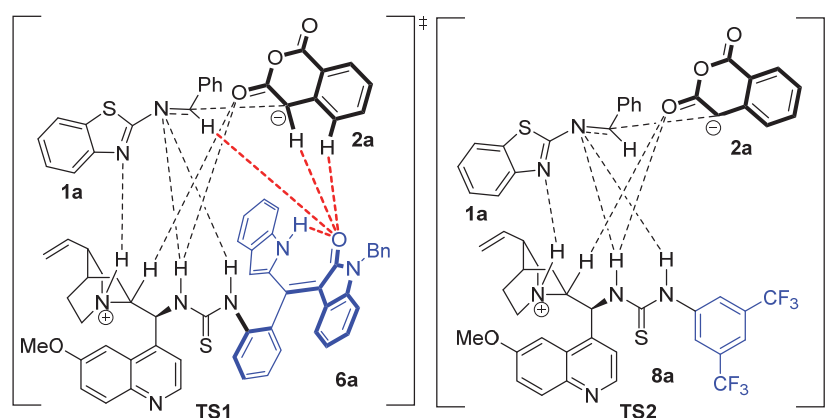


图2 对比催化剂 **6a** 与 **8a** 活化底物的关键过渡态

Figure 2 Comparison of the key transition state between catalyst **6a** and **8a**

References

- [1] Zhou, Q.-L. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**.
- [2] Liu, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 326.
- [3] Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [4] Carmona, J. A.; Rodríguez-Franco, C.; Fernández, R.; Hornillos, V.; Lassaletta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2968.
- [5] Tan, Y.; Jia, S.; Hu, F.; Liu, Y.; Peng, L.; Li, D.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16893.
- [6] Wang, Y.-B.; Yu, P.; Zhou, Z.-P.; Zhang, J.; Wang, J.; Luo, S.-H.; Gu, Q.-S.; Houk, K. N.; Tan, B. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 504.
- [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.; Zhang, P.; Li, Y.; Yu, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12335.
- [9] Liu, S.-J.; Chen, C.-Z.; Chen, J.-Y.; Ni, S.-F.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112226.
- [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.

(Zhao, C.)