

一类新颖的基于环己二烯的轴手性骨架——设计与催化不对称构建

朱子琦^a 石枫^{*,a,b}^(a) 常州大学石油化工学院 江苏常州 213164^(b) 江苏师范大学化学与材料科学学院 江苏徐州 221116A Novel Class of Axially Chiral Cyclohexadienylidene Scaffolds:
Design and Catalytic Asymmetric ConstructionZhu, Ziqi^a Shi, Feng^{*,a,b}^(a) School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou, Jiangsu 213164^(b) School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116

近年来, 由于轴手性化合物在天然产物、药物分子以及催化剂研发等领域的广泛应用^[1], 该类化合物的催化不对称合成显得尤为重要. 到目前为止, 大部分研究都围绕着阻转异构体和联烯这两类轴手性骨架的应用和催化不对称构建展开^[2-5], 新型轴手性骨架的设计与催化不对称构建发展相对缓慢. 为了解决这一挑战性问题, 最近, 南方科技大学化学系谭斌课题组^[6]巧妙地将联芳基阻转异构体和轴手性联烯两类骨架的结构特点进行融合, 设计了一类新型的基于环己二烯的轴手性骨架. 如图 1 所示, 联芳基阻转异构体的手性源于 C—C σ 单键旋转受阻, 而联烯的手性则是由于围绕中心碳原子的两个 π 轨道呈垂直排列而产生. 作者设想, 如果将联烯中的一个双键用环己二烯取代, 轴手性依然存在, 并且会产生一种新型的带有环己二烯平面的轴手性骨架. 在这种新结构中, 环己二烯和环外双键处于同一个平面上, 双键的 *E/Z* 构型以及环己二烯环内的立体中心构型共同决定了骨架的轴手性.

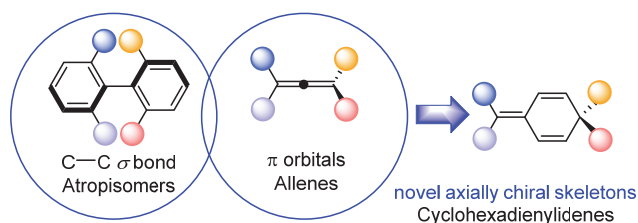


图 1 基于环己二烯的新型轴手性骨架的设计

Figure 1 Design of a novel class of axially chiral cyclohexadienylidene scaffolds

基于对新型骨架结构的分析, 该课题组提出了两种不同的构建策略(图 2): 第一种是在环己二烯形成的过程中实现对反应的立体化学控制; 第二种是在形成环外双键的过程中控制双键的 *E/Z* 构型诱导分子的轴手性. 针对第一种策略, 作者经过对产物的逆合成分析, 认为催化不对称去芳构化反应(CADA)^[7]是构建这种新型轴手性骨架最直接的方法. 而该策略也存在一些需要解决的问题: (1)选择合适的催化模式实现对芳烃对位的选择性活化; (2)控制反应的化学选择性和位点选择性; (3)选择兼容的亲核试剂. 由于吲哚衍生物容易被手性布朗斯特酸活化, 并且显示出优异的亲核性^[8], 所以作者拟采用 2-取代吲哚作为合适的亲核试剂, 采用手性布朗斯特酸作为高效的有机小分子催化剂. 针对第二种策略,

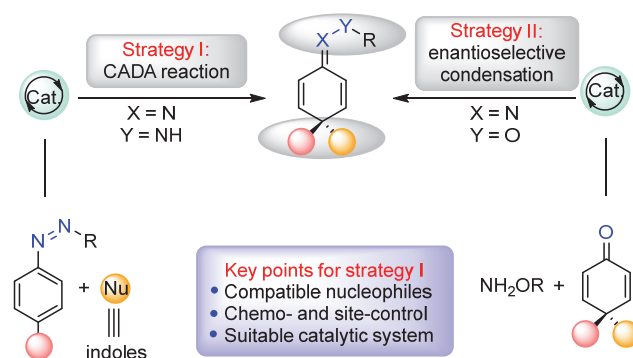


图 2 基于环己二烯的轴手性骨架的构建策略

Figure 2 Strategies to construct axially chiral cyclohexadienylidene scaffolds

* Corresponding author. E-mail: fshi@jsnu.edu.cn. Published online August 20, 2022.

作者提出可以通过手性布朗斯特酸催化下环己二烯酮与羟胺进行缩合反应, 通过控制双键的 *E/Z* 选择性来构建轴手性. 这两种策略都可以异曲同工地实现新型轴手性环己二烯类骨架的催化不对称构建.

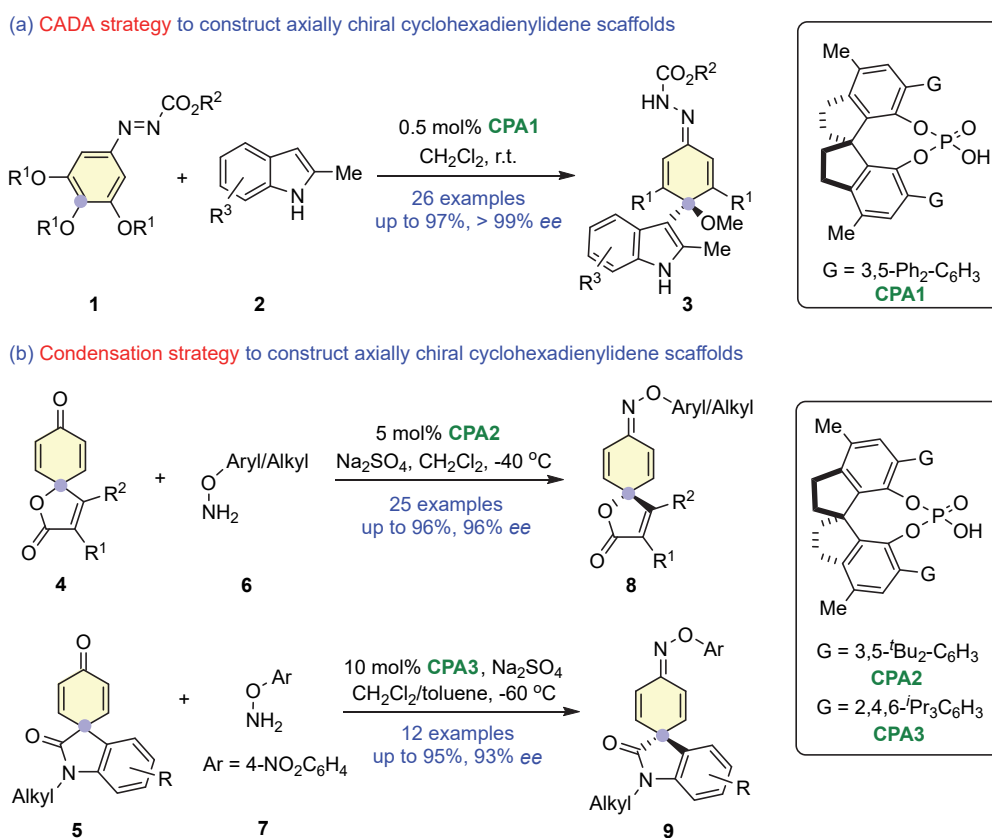
基于上述策略和该课题组的研究基础^[9-10], 作者首先采用去芳构化策略构建该类骨架(Scheme 1a). 在手性螺环磷酸(CPA1)的催化下, 2-甲基吲哚 **2** 可以对偶氮苯衍生物 **1** 进行加成, 实现其催化不对称去芳构化, 并且高对映选择性、化学选择性地构建了轴手性环己二烯类骨架 **3**. 在该反应中, 三个甲氧基对反应有着至关重要的作用, 其供电子效应可以稳定反应的阳离子中间体. 其次, 作者采用不对称缩合反应的策略(Scheme 1b), 实现了环己二烯酮类化合物 **4~5** 和羟胺 **6~7** 的不对称缩合, 构建了基于螺环内酯和螺环氧化吲哚的轴手性环己二烯类骨架 **8~9**.

作者还进行了放大规模的反应, 并且探索了这种新型轴手性产物的转化, 研究了该方法的潜在应用价值. 例如, 带有硫氰根的螺环内酯骨架的轴手性环己二烯类化合物可以在 CuI 催化下实现炔基化反应, 带有氯代烯丙基的螺环氧化吲哚骨架的轴手性环己二烯类化合物

可以在钼催化下实现碳氧键的断裂, 生成的脞也可以利用酰氯进一步保护.

文章中, 作者提出了可能的反应机理和手性磷酸对底物的活化模式. 在去芳构化策略中(Scheme 2a), 偶氮苯在磷酸的作用下先生成芳基氮正离子中间体 **Int1**, 产生的正电荷会离域到电子云密度更高的对位. 手性磷酸通过氢键作用同时活化 2-甲基吲哚和亲电试剂, 经过亲核加成反应这一关键步骤, 实现轴手性环己二烯类骨架的构建. 不对称缩合反应策略中(Scheme 2b), 手性磷酸也通过氢键作用同时活化两种底物, 实现反应的立体化学控制.

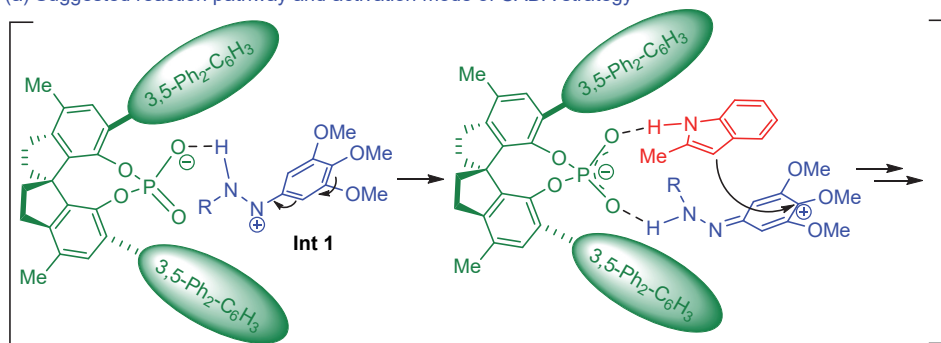
综上所述, 南方科技大学谭斌课题组设计了一类结构新颖的基于环己二烯的轴手性骨架, 通过手性磷酸催化下的催化不对称去芳构化反应和不对称缩合反应两种策略, 实现了该类骨架的高效不对称构建. 该工作不仅代表了轴手性环己二烯类骨架的首次发现和第一例催化不对称构建, 而且大大拓宽了化学工作者对轴手性化合物的认知, 突破了轴手性化合物仅限于阻转异构体、手性联烯和螺环化合物的传统认知, 这对于轴手性化学的发展具有重要意义.



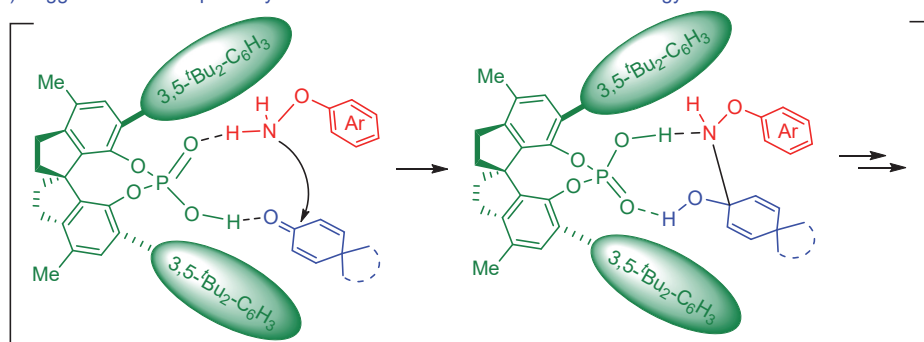
图式 1 轴手性环己二烯类骨架的催化不对称构建

Scheme 1 Catalytic asymmetric construction of axially chiral cyclohexadienylidene frameworks

(a) Suggested reaction pathway and activation mode of CADA strategy



(b) Suggested reaction pathway and activation mode of condensation strategy



图式 2 可能的反应机理与活化模式

Scheme 2 Suggested reaction mechanism and activation mode

References

- [1] Tan, B. *Axially Chiral Compounds: Asymmetric Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2021**.
- [2] Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- [3] Liao, G.; Zhou, T.; Yao, Q.-J.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8514.
- [4] Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Tan, W.; Shi, F. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 15779.
- [5] Cheng, J.-K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [6] Zhu, S.; Mao, J.-H.; Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Tan, B. *Chem* **2022**, *8*, 2529.
- [7] Xia, Z.-L.; Xu-Xu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 286.
- [8] Zhang, Y.-C.; Jiang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 425.
- [9] Qi, L.-W.; Mao, J.-H.; Zhang, J.; Tan, B. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 58.
- [10] Mao, J.-H.; Wang, Y.-B.; Yang, L.; Xiang, S.-H.; Wu, Q.-H.; Cui, Y.; Lu, Q.; Lv, J.; Li, S.; Tan, B. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 982.

(Cheng, F.)