

对映选择性构建邻位 *S*-/*N*-取代的轴手性联芳基骨架及 Isoplagiochin D 的不对称合成

陈嘉豪 史炳锋*

(浙江大学化学系 杭州 310027)

Enantioselective Construction of *ortho*-Sulfur- or Nitrogen-Substituted Axially Chiral Biaryls and Asymmetric Synthesis of Isoplagiochin D

Chen, Jiahao Shi, Bingfeng*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

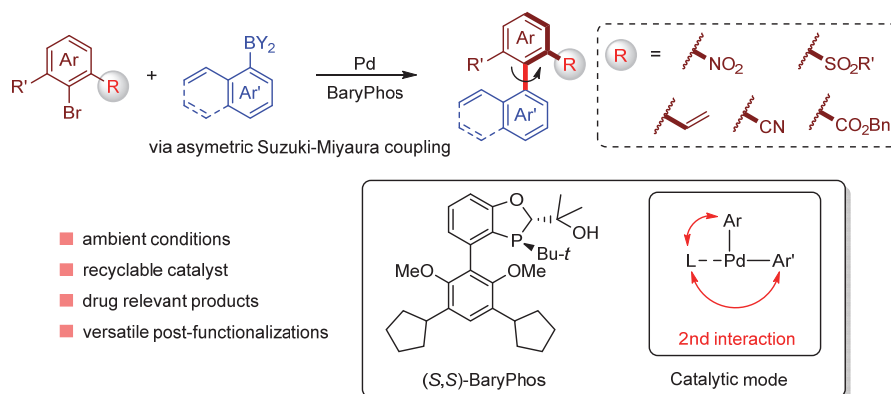
轴手性联芳基骨架广泛存在于天然产物、药物分子以及手性催化剂中^[1-2]。其中, 邻位 *S*-/*N*-取代的轴手性联芳基是许多生物碱^[3]和轴手性催化剂^[4]的核心骨架。在制药领域, 芳基磺酰基类化合物是一种重要的先导药物, 这类药物分子结构上往往是非手性的或仅具有中心手性^[5]。通过引入轴手性三维拓扑结构, 能直接影响药物分子与生物体蛋白质结合的特异性和效率^[6]。然而, 目前对合成含有邻磺酰基轴手性联芳基活性片段的药物分子的探索仍然很少。为此, 发展高效构建邻位 *S*-/*N*-取代轴手性联芳基骨架的新方法具有重要的应用价值。

目前, 过渡金属催化的对映选择性交叉偶联反应是获取轴手性联芳基结构最直接和有效的策略之一, 尤其是不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应^[7]。但是, 迄今为止,

该领域中构建轴手性联芳基骨架的报道主要局限于邻位含烷氧基、膦酰基、烷基或酰胺基取代的底物。而邻位含硝基、磺酰基等取代基团的轴手性联芳基骨架的合成鲜有被报道。新型催化体系的研究进展较为缓慢, 相关的合成研究普遍面临着底物活性低、反应兼容性差和立体选择性控制难等问题。因此, 发展不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应用以构建含轴手性联芳基骨架的手性天然产物、催化剂以及生物活性分子仍具有较大的挑战。

近日, 中国科学院上海有机化学研究所汤文军课题组^[9]利用自主设计和发展的新型手性配体 BaryPhos 以及不对称偶联模式^[8], 成功地实现了邻位 *S*-/*N*-取代的轴手性联芳基化合物的不对称合成(Scheme 1)。

该研究团队利用手性配体分别与两个偶联底物产生次级相互作用来调控反应的对映选择性, 以良好到优



图式 1 Pd/BaryPhos 催化的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应
Scheme 1 Pd/BaryPhos-catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura coupling

* Corresponding author. E-mail: bfishi@zju.edu.cn. Published online August 29, 2022.

秀的对映选择性高效地制备了一系列邻位硝基、磺酰基、烯基、氰基和酯基等取代的轴手性联芳基化合物。值得一提的是,作者利用 PEG 侧链修饰改造 BaryPhos 配体,使反应在水相中顺利地进行,并同时实现了手性配体的循环回收利用(Scheme 2)。

随后,研究团队以该不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应作为关键步骤,以线性 10 步简洁地完成了环烷型天然产物 isoplagiochin D 的不对称合成,为这类含轴手性联芳基片段的大环分子的合成提供了新的思路(图 1)。

综上所述,汤文军课题组发展了 Pd/BaryPhos 催化的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应。该反应条件温和、官能团兼容性强,可以高效、立体专一性地合成邻位 S-/N-取代的轴手性联芳基骨架。该方法对研究过渡金属催化的对映选择性交叉偶联反应具有重要的指导意义。

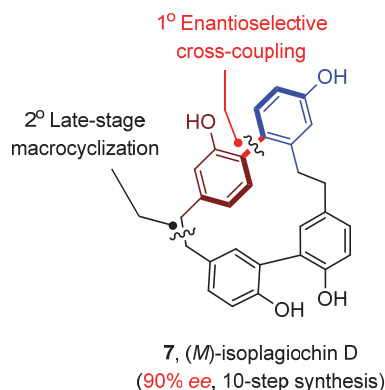
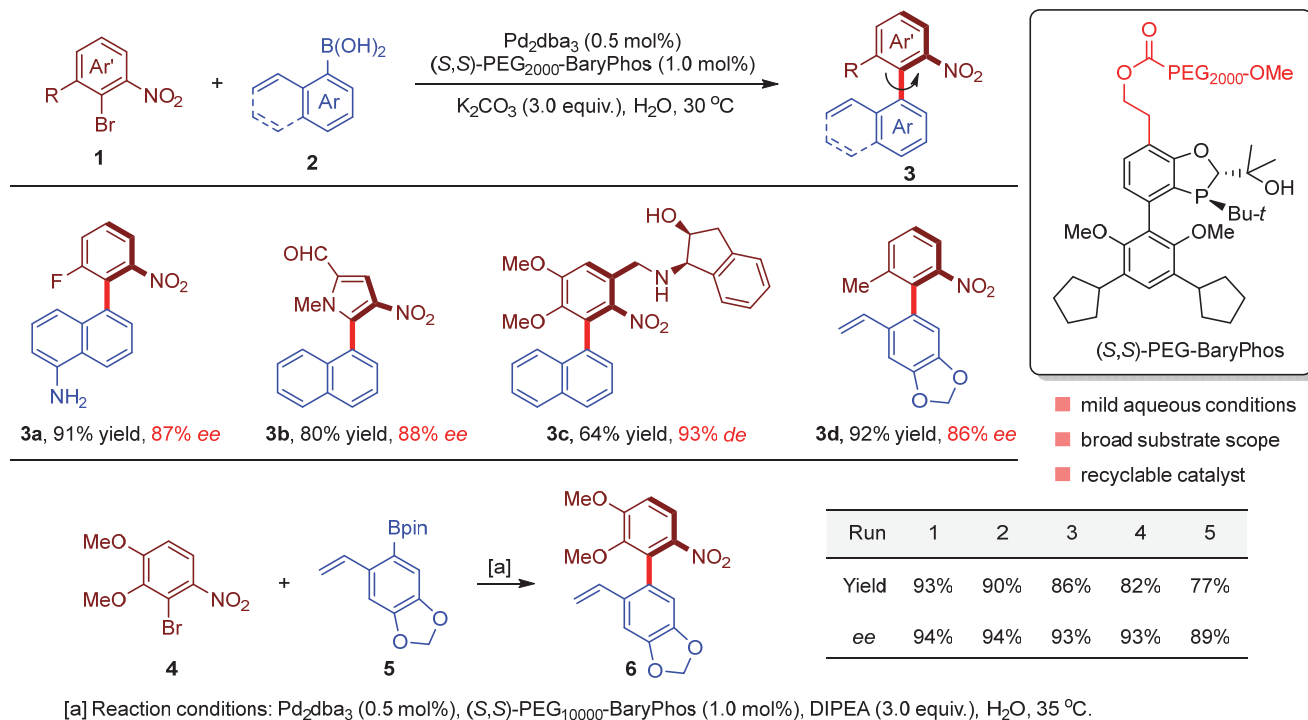


图 1 Isoplagiochin D 的不对称合成
Figure 1 Asymmetric synthesis of isoplagiochin D



图式 2 邻硝基轴手性联芳基骨架的对映选择性合成
Scheme 2 Enantioselective synthesis of *ortho*-nitro-substituted axially chiral biaryls

References

- [1] Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418.
- [2] Liao, G.; Zhou, T.; Yao, Q.-J.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8514.
- [3] Cao, N.; Chen, Y.; Ma, X.; Zeng, K.; Zhao, M.; Tu, P.; Li, J.; Jiang, Y. *Phytochemistry* **2018**, *151*, 1.
- [4] Ratjen, L.; García-García, P.; Lay, F.; Beck, M. E.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 754.
- [5] Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
- [6] LaPlante, S. R.; Fader, L. D.; Fandrick, K. R.; Fandrick, D. R.; Hucke, O.; Kemper, R.; Miller, S. P. F.; Edwards, P. J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005.
- [7] Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587.
- [8] Yang, H.; Sun, J.; Gu, W.; Tang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8036.
- [9] Yang, H.; Tang, W. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 4577.

(Cheng, F.)