

阻旋选择性二炔环化反应构建轴手性芳基吡咯

贾世琨 梅光建*

(郑州大学化学学院 绿色催化中心 郑州 450001)

Construction of Axially Chiral Arylpyrroles via Atroposelective Diyne Cyclization

Jia, Shikun Mei, Guangjian*

(Green Catalysis Center, College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

近年来,轴手性联芳基化合物越来越受到化学家的关注^[1].该骨架不仅广泛分布于天然产物和药物分子中,而且是多种手性催化剂与手性配体的核心结构^[2-3].吡咯作为一种重要的合成子,在药物化学和有机合成中有着举足轻重的地位^[4].同时,基于吡咯结构的轴手性双芳基骨架^[5]也存在于多种天然产物中(图1).因此,发展

轴手性芳基吡咯衍生物的合成方法非常有意义.

六元环轴手性骨架的催化不对称合成得到了长足的发展,然而关于五元环轴手性骨架的合成研究则相对较少.一个重要的原因可能是,在更小环系的联芳基轴手性骨架中,随着两个芳环上取代基距离的增加,使得旋转能垒降低,进而影响其构型稳定性,因此构建五元环轴手性骨架更具挑战性.近年来,轴手性芳基吡咯的合成逐渐成为该领域的热点之一.尽管取得了诸多进步^[6-7],然而目前报道的轴手性芳基吡咯结构往往需要在吡咯轴的两侧存在两个位阻基团,单一取代的轴手性3-芳基吡咯并未有报道(Scheme 1).

为了解决上述科学问题,厦门大学化学化工学院叶龙武和吕鑫课题组^[8]以先前铜催化1,5-二炔环化反应为基础^[9],以萘基取代的1,5-二炔为底物,以Cu(I)以及手性双膦配体为催化剂,通过串联环化/氧化反应以及环化/X-H插入反应,以优异的收率和高对映选择性构建了一系列3-芳基吡咯轴手性化合物(Scheme 1).

该研究团队通过对反应条件的系统优化,发现(R)-DM-BINAP双膦配体在该串联反应中可以取得最好的手性控制.该反应具有宽泛的底物范围,萘基取代的1,5-二炔酰胺底物中,不同的N原子保护基,不同取代的芳基(Ar),不同位置取代的萘环都可以兼容该转化(Scheme 2).该策略也可应用于不对称环化/X-H插入反应,实现了一系列串联Si-H, B-H, Ge-H插入反应,为包含多种手性中心的有机硅、有机硼、有机锆轴手性骨架化合物的合成提供了理论方法支持(Scheme 3).

为了进一步拓展该方法的实用性,该团队进行了克级规模合成以及衍生实验,均获得了优异的收率与对映

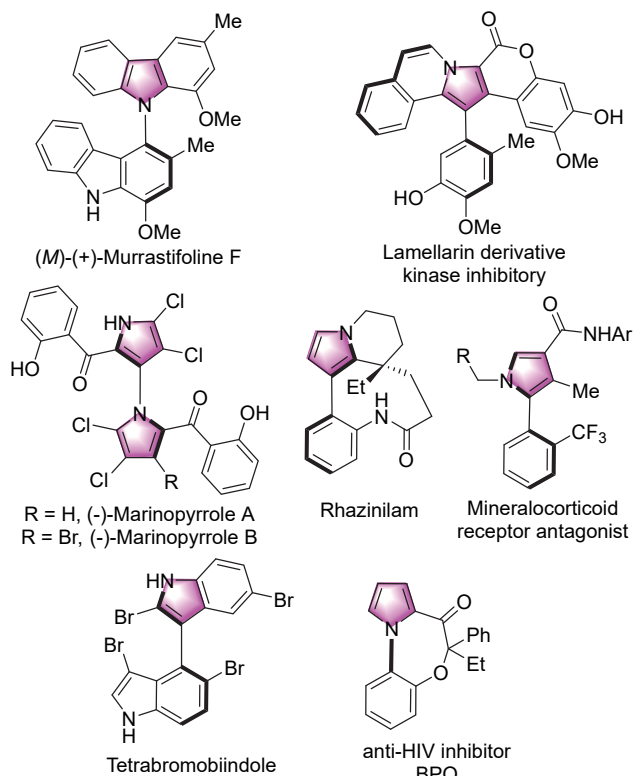
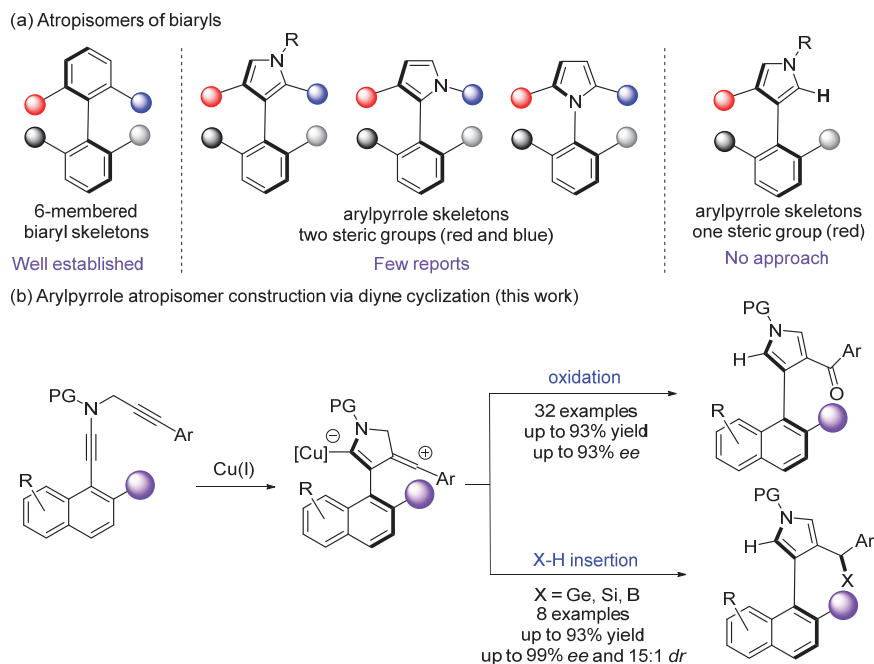


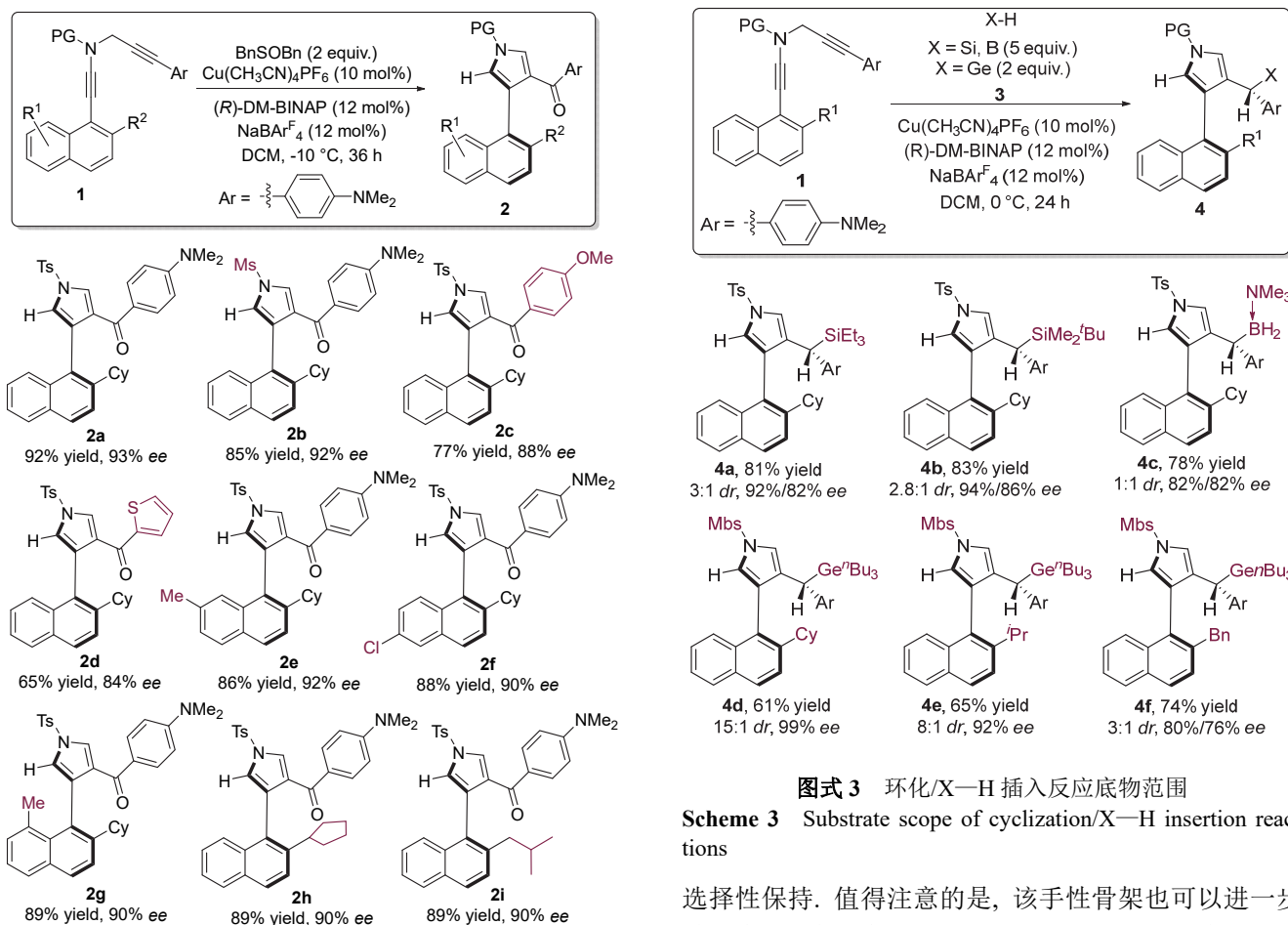
图1 含有芳基吡咯阻转异构体的活性分子与天然产物
Figure 1 Bioactive molecules and natural products containing arylpyrrole atropisomers

* Corresponding author. E-mail: meigj@zzu.edu.cn. Published online June 2, 2023.



图式 1 二炔环化反应构建轴手性芳基吡咯

Scheme 1 Arylpyrrole atropisomer construction via diyne cyclization



图式 2 环化/氧化反应底物范围

Scheme 2 Substrate scope of cyclization/oxidation reactions

图式 3 环化/X-H 插入反应底物范围

Scheme 3 Substrate scope of cyclization/X-H insertion reactions

选择性保持。值得注意的是, 该手性骨架也可以进一步转化为基于轴手性芳基吡咯的膦配体。同时, 作者还测定了 3-芳基吡咯轴手性化合物的转动能垒和半衰期。最后, 密度泛函理论(DFT)计算以及实验结果表明, 萘基

取代的 1,5-二炔在铜催化下形成的烯基阳离子中间体为该反应的关键中间体。

综上所述,厦门大学化学化工学院叶龙武和吕鑫课题组通过配体控制的远程手性诱导策略,实现了铜催化的萘基取代的 1,5-二炔参与的不对称串联环化/氧化反应以及环化/X-H 插入反应,高效、高立体选择性地构建了新型 3-芳基吡咯轴手性化合物。更重要的是,该类骨架经过简单的转化,可以合成基于轴手性芳基吡唑的轴手性膦配体与噁唑啉配体。该工作不仅首次实现单取代 3-吡咯/芳基轴手性骨架的高对映选择性构建,而且是首次基于烯基阳离子中间体构建轴手性骨架合成,为轴手性化学的发展提供了新的思路。

References

- [1] Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [2] Zhang, H.-H.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2562.
- [3] Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- [4] Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633.
- [5] Schneider, P.; Schneider, G. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2272.
- [6] Han, T.-J.; Zhang, Z.-X.; Wang, M.-C.; Xu, L.-P.; Mei, G.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207517.
- [7] Mei, G.-J.; Wong, J. J.; Zheng, W.; Nangia, A. A.; Houk, K. N.; Lu, Y. *Chem* **2021**, *7*, 2743.
- [8] Chen, Y.-B.; Liu, L.-G.; Chen, C.-M.; Liu, Y.-X.; Zhou, B.; Lü, X.; Xu, Z.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303670.
- [9] Hong, F.-L.; Ye, L.-W. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2003.

(Cheng, F.)