

有机催化动态动力学拆分对映选择性合成含磷手性螺烯

黄争艳 谢建华*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Enantioselective Synthesis of Phosphorus-Containing Chiral Helicenes via Organocatalytic Dynamic Kinetic Resolution

Huang, Zhengyan Xie, Jianhua*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

手性螺烯是一类由多个芳香环稠合而成的非平面螺旋形手性分子。由于其具有共轭多环芳烃结构以及独特的螺旋手性,手性螺烯在不对称催化、分子识别及分子机器等研究领域已得到了广泛应用^[1]。因此,发展手性螺烯不对称合成的简洁、高选择性的新方法和新策略一直受到重视。就不对称催化合成方法而言,过渡金属催化在手性螺烯的不对称合成中应用最早,并得到了快速的发展^[2]。相对而言,有机小分子催化实现手性螺烯的不对称合成却相对滞后,虽然近年来取得了显著进展,但已发展的有机催化不对称合成方法仍然稀少。2014年, List 等^[3]用手性磷酸催化不对称 Fischer 吡啶化实现了有机催化手性螺烯的不对称合成。随后,闫海龙等^[4]报道了辛可宁衍生硫脲催化含炔基 2-萘酚的不对称去芳构化杂-Diels-Alder 合成了手性氧杂螺烯;杨晓瑜等^[5]利用手性磷酸催化三组分连续 Povarov 环化和氧化芳构化合成了含吡啶手性氮杂螺烯;采用相似的方法,李鑫等^[6]也实现了含喹啉手性氮杂螺烯的不对称合成。Bonne 等^[7]用奎宁衍生的方酰胺催化二萘呋喃醇与氯硝基烯烃的不对称 Michael 加成/*O*-烷基化/消除串联反应实现了系列手性氧杂螺烯的不对称合成。总体而言,虽然采用不对称催化已实现了多种手性螺烯的不对称合成,但导向性合成特定结构和性质的手性螺烯的研究仍然较少,相应的不对称催化合成方法也缺乏。

具有刚性手性螺烯骨架的手性膦配体在多种不对称催化反应中表现出好的催化活性和选择性^[8]。目前文献报道的方法主要是通过手性螺烯酚为关键手性原料,经磷原子的引入后才能实现相应螺烯类手性膦配体的合成。发展直接引入含磷取代基并完成手性螺烯骨架的

不对称构建无疑将为这类具有螺烯骨架手性膦配体提供更直接的合成方法,但目前仍然存在挑战。近日,四川大学化学学院王天利课题组^[9]利用有机小分子催化的动态动力学拆分不对称合成方法实现了含磷手性螺烯的合成,从而为螺烯类手性膦配体等的不对称合成提供了简洁、步骤经济性的新方法。

该课题组^[10]近年来致力于天然氨基酸衍生的多功能季磷盐催化剂的设计合成及不对称催化反应研究,发现多肽季磷盐(PPS)在多种不对称催化反应中表现出优秀的活性和选择性。如用二肽季磷盐建立了不对称 Huisgen 类型环加成/芳构化串联反应,实现了系列含磷轴手性芳基吡啶的不对称合成。受这些研究工作的启发,作者针对螺烯骨架手性膦配体合成存在的挑战,结合理论计算设计了易于消旋的硝基取代氧代[5]螺烯与二芳基氧膦等的不对称磷杂-Michael 加成,引入磷的同时完成手性螺烯骨架的不对称构建,随后经氧化芳构化完成含磷手性氧代[5]螺烯的不对称合成策略(Scheme 1)。

在该研究中,作者充分利用二肽季磷盐结构高度可调以及具有仿酶多位点活化的优势,顺利通过二肽季磷盐的评价发现 *L*-叔亮氨酸衍生的碘代二肽季磷盐对系列硝基取代氧代[5]螺烯与二芳基氧膦的不对称磷杂-Michael 加成表现出了优秀的活性和对映选择性。如在优化反应条件下,硝基取代氧代[5]螺烯与二芳基氧膦的不对称磷杂-Michael 加成给出了高达 99% 的收率和 >99% *ee* 的对映选择性以及 >20:1 的非对映选择性。随后,依据合成设计,优选出氢氧化铜为氧化剂完成了磷杂-Michael 加成产物的脱氢芳构化得到含磷手性氧代

* Corresponding author. E-mail: jhxie@nankai.edu.cn. Published online December 13, 2023.

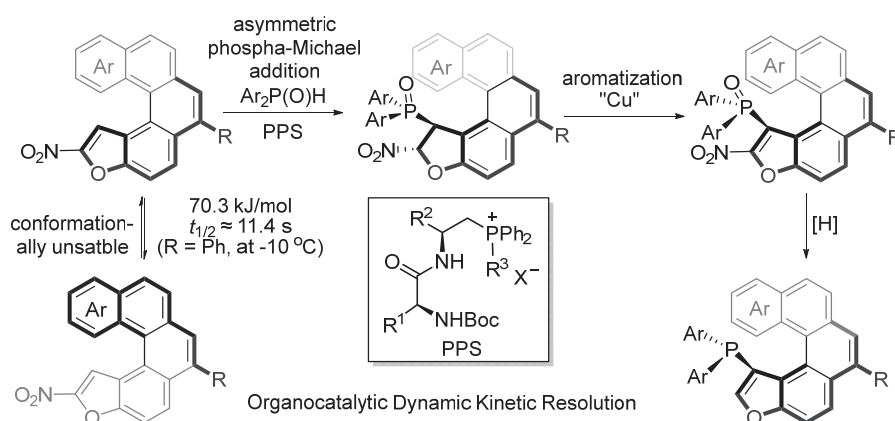
[5]螺烯. 不对称磷杂-Michael 加成和氧化芳构化一锅反应, 也能够给出相同的结果(Scheme 2).

发展的含磷手性氧代[5]螺烯可克级规模放大并不影响反应的活性和选择性. 此外, 不对称磷杂-Michael 加成产物上的硝基经钼/碳催化氢化环原后得到的手性伯胺, 可以经进一步酰化引入到生物活性片段之中. 值得提及的是, 所得到的含磷手性氧代[5]螺烯经二异丁基氢化铝还原后得到的手性单膦配体在钼催化的不对称烯丙基取代反应中表现出很好的催化活性和对映选择性, 烯丙基取代产物的 *ee* 值最高可达到 94% (Scheme 3).

依据计算机辅助计算及产物的单晶结构, 作者提出了反应的立体选择性控制机制. 在反应中, 二肽季磷盐催化剂中的两个酰胺 N—H 分别与硝基取代氧代[5]螺烯中的硝基氧和氧膦中的氧以氢键结合, 使反应底物相

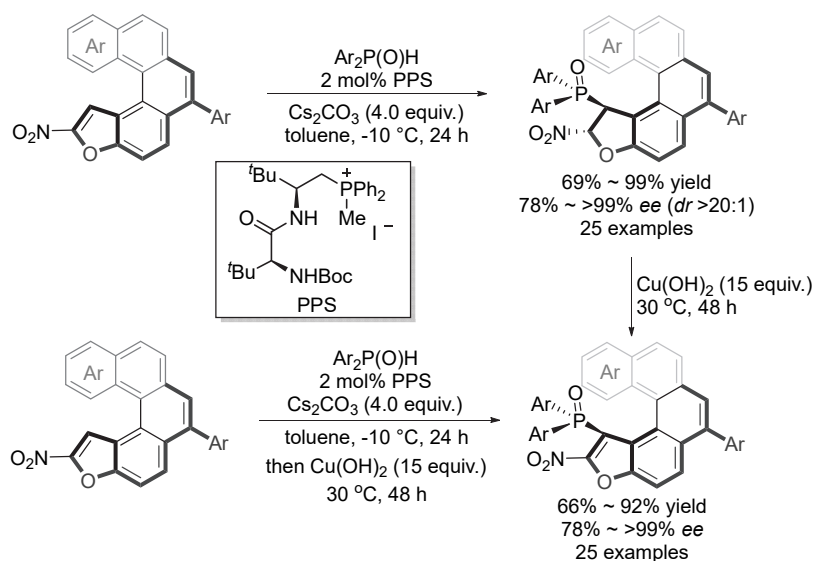
互靠近; 同时季磷盐的磷离子与底物氧膦分子中氧形成的离子对进一步稳定中间态. 此外, 为避免螺烯与季磷盐的立体排斥, 螺烯以 *M*-构型靠近催化剂更为有利. 由此, 氧膦进攻螺烯中呋喃环 *si* 面, 最终得到 *M* 构型的螺烯产物(Scheme 4).

综上所述, 四川大学化学学院王天利课题组通过合理的底物设计, 利用结构可调及具有多位点作用的肽季磷盐建立了硝基取代氧代[5]螺烯与芳基氧膦等的动态动力学拆分不对称磷杂-Michael 加成反应, 并结合脱氢氧化芳构化实现了含磷手性螺烯的高对映选择性不对称合成. 该工作进一步展现了二肽季磷盐独特的催化性能和优势, 也为导向性合成特定结构和性质的手性螺烯提供了新的有效方法和策略. 这将促进有机催化及相关研究领域的快速发展.



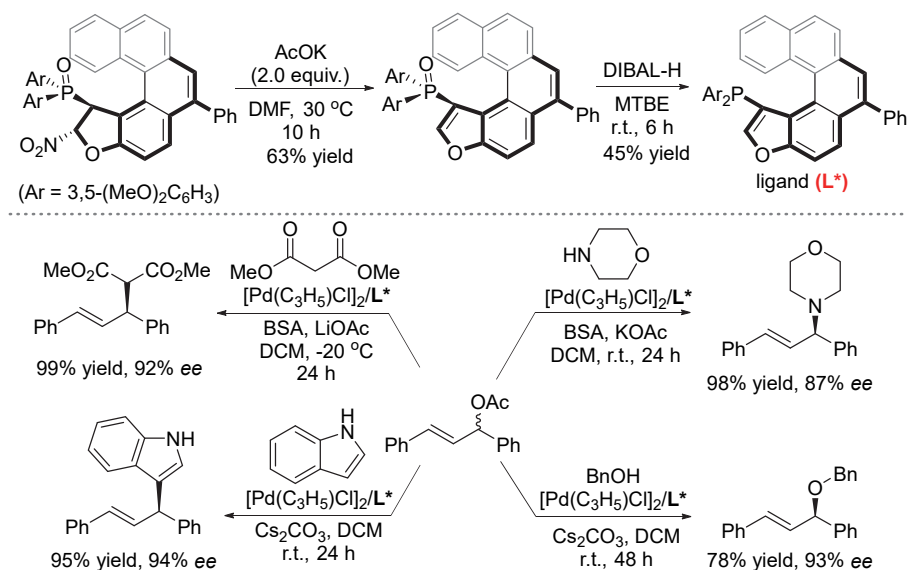
图式 1 动态动力学拆分的含磷手性螺烯的不对称合成设计

Scheme 1 Design of asymmetric synthesis for phosphorus-containing chiral helicenes via dynamic kinetic resolution

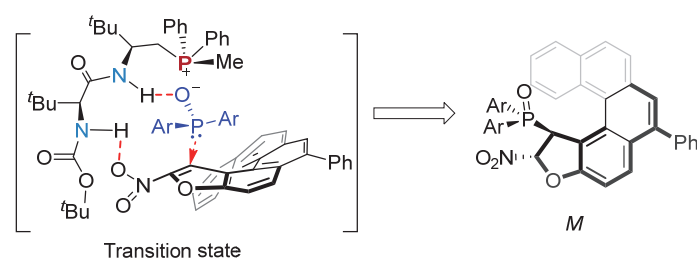


图式 2 不对称磷杂 Michael 加成合成含磷手性氧代[5]螺烯

Scheme 2 Asymmetric phospho-Michael addition for the synthesis of phosphorus-containing chiral oxa[5]helicenes



图式3 具有氧代[5]螺烯骨架手性单膦配体的合成及其应用
 Scheme 3 Synthesis of chiral monophosphine ligand based on oxa[5]helicene backbone and its applications



图式4 提出的立体选择性控制模型
 Scheme 4 Proposed stereoselective control model

References

- [1] Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463.
- [2] Wang, Y.; Wu, Z.-G.; Shi, F. *Chem. Catal.* **2022**, *2*, 3077.
- [3] Kötzner, L.; Webber, M. J.; Martínez, A.; DeFusco, C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5202.
- [4] Li, K.; Huang, S.; Liu, T.; Jia, S.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7374.
- [5] Liu, W.; Qin, T.; Xie, W.; Zhou, J.; Ye, Z.; Yang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303430.
- [6] Li, C.; Shao, Y.-B.; Gao, X.; Ren, Z.; Guo, C.; Li, M.; Li, X. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 3380.
- [7] Liu, P.; Bao, X.; Naubron, J.-V.; Chentouf, S.; Humbel, S.; Vanthuyne, N.; Jean, M.; Giordano, L.; Rodriguez, J.; Bonne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16199.
- [8] Dhbaibi, K.; Favereau, L.; Crassous, J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8846.
- [9] Wu, J.-H.; Fang, S.; Zheng, X.; He, J.; Ma, Y.; Su, Z.; Wang, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202309515.
- [10] Fang, S.; Liu, Z.; Wang, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202307258.

(Zhao, C.)