

兼具轴手性和中心手性的呋喃-吲哚化合物的设计与不对称合成

金良^{a,b,c} 史炳锋^{*,c}^(a) 浙江大学化学工程与生物工程学院 杭州 310027)^(b) 浙江大学杭州国际科创中心 杭州 311215)^(c) 浙江大学化学系 杭州 310027)

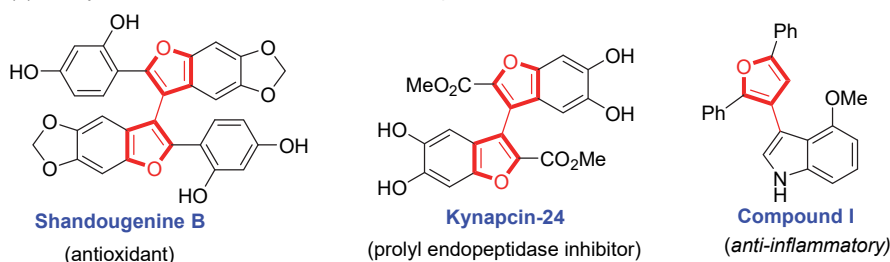
Design and Catalytic Asymmetric Synthesis of Furan-Indole Compounds Bearing Both Axial and Central Chirality

Jin, Liang^{a,b,c} Shi, Bingfeng^{*,c}^(a) College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027)^(b) ZJU-Hangzhou Global Scientific and Technological Innovation Center, Zhejiang University, Hangzhou 311215)^(c) Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

轴手性呋喃骨架是一类五元杂芳基阻转异构体, 构成了许多天然产物、生物活性分子的核心单元^[1-2](图 1a)。因此, 发展催化不对称构建轴手性呋喃骨架对于发展生物活性分子、手性配体和催化剂具有极其重要的意义。然而, 从 2017 年, Rodriguez、Bonned 等^[3]通过氧化中心手性转化为轴手性的策略, 对映选择性地合成了呋喃类

阻转异构体后, 关于催化不对称构建轴手性呋喃骨架的报道就屈指可数。这些已构建的轴手性呋喃骨架主要是基于五元-六元呋喃类骨架的 3-芳基苯并呋喃和兼具中心手性的 3-芳基苯并呋喃, 仅有一例构建轴手性五元-五元呋喃类骨架的报道^[4](图 1b)。近年来, 由于将中心手性引入阻转异构体中可以为轴手性分子提供新的特

(a) Axially chiral furan-based scaffolds in natural products and bioactive molecules



(b) Profile of catalytic asymmetric construction of axially chiral furan-based scaffolds

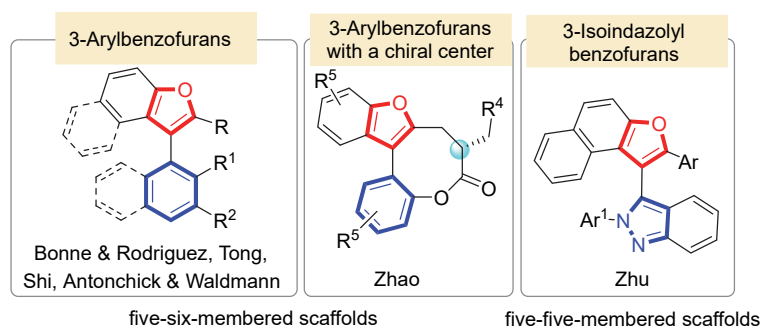


图 1 不对称构建轴手性呋喃类骨架的概况

Figure 1 Profile of catalytic asymmetric construction of axially chiral furan-based scaffolds

* Corresponding author. E-mail: bfshi@zju.edu.cn. Published online February 2, 2024

性, 所以催化不对称合成兼具轴手性和中心手性的分子已然成为一个新兴领域^[5]. 尽管如此, 仅有赵宇课题组^[6]报道过一例兼具轴和中心手性的呋喃类骨架的催化不对称合成, 即通过有机催化的不对称串联反应构建了兼具中心手性和轴手性的 3-芳基苯并呋喃骨架. 与此同时, 五元-五元轴手性呋喃骨架因其轴两侧邻位取代基距离远而导致构型稳定性弱的特性, 也为设计合成新型的兼具多重手性元素的五元-五元呋喃类骨架增加了挑战^[7-8].

江苏师范大学/常州大学石油化工学院的石枫团

队^[8]基于对手性呋喃化学的理解, 设计合成了一类非手性呋喃-吲哚分子, 通过手性磷酸催化, 与双亲电试剂 2,3-吲哚二甲醇化合物发生不对称[2+4]环化反应, 通过动态动力学拆分的过程, 以反常区域选择性、高收率、高非对映选择性和对映选择性地合成了一系列兼具轴手性和中心手性的五元-五元呋喃-吲哚类化合物(图 2)^[9].

值得一提的是, 手性呋喃-吲哚产物 **3ao** 可以被大量合成, 并经过重结晶后进行各种合成转化, 得到多种手性骨架衍生物(图 3a). 其中衍生物 **9** 和 **11** 可以分别用

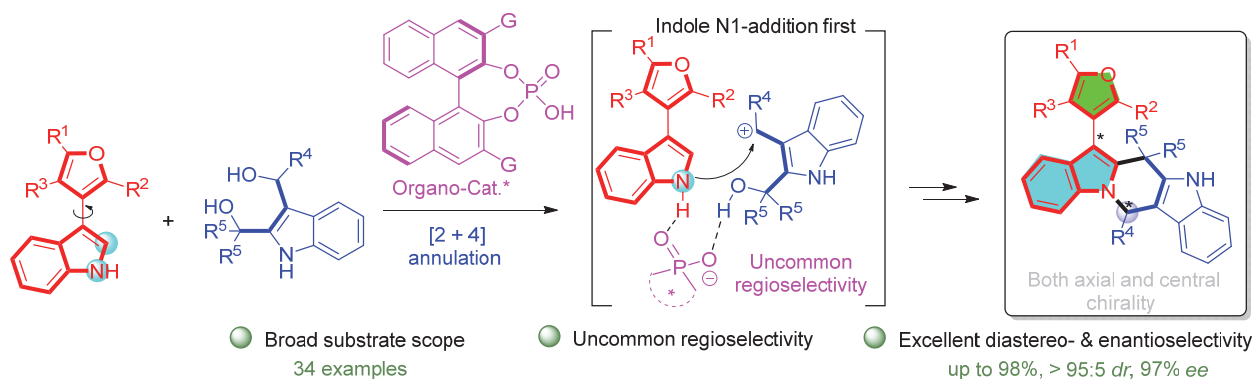


图 2 多重手性元素呋喃-吲哚化合物的有机催化不对称合成

Figure 2 Organocatalytic asymmetric synthesis of furan-based compounds bearing both axial and central chirality

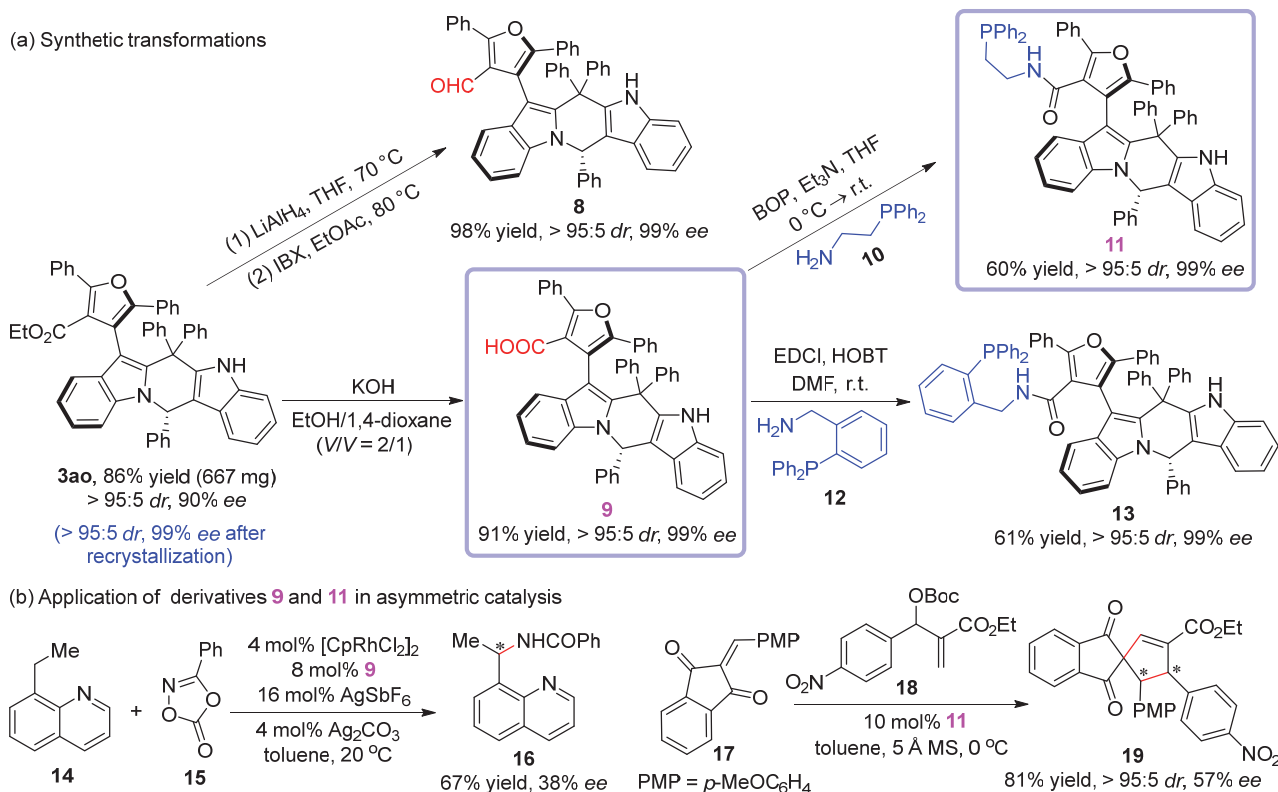


图 3 手性呋喃-吲哚化合物 **3ao** 合成转化和其衍生物的催化不对称应用

Figure 3 Synthetic transformations of chiral furan-based compounds **3ao** and application of its derivatives in asymmetric catalysis

作不对称催化中的手性配体和有机小分子催化剂(图 3b)。例如, **9** 可作为一种新型手性羧酸配体应用于铈催化的不对称亚甲基 C—H 酰胺化反应, 而衍生得到的三级膦 **11** 可以催化茚满二酮衍生的烯烃与 Morita-Baylis-Hilman 碳酸酯的不对称环化反应。此外, 作者利用理论计算深入探究了反应的机理, 对非手性咪唑-吡啶与 2,3-吡啶二甲醇发生反常区域选择性的不对称[2+4]环化反应模式和立体选择性的产生做出了合理的解释。

石枫团队通过有机催化不对称[2+4]环化反应策略, 不仅首次构建了兼具轴手性和中心手性的五元-五元咪唑-吡啶类骨架, 而且为不对称合成轴手性咪唑类化合物提供了一种新思路。另外, 该工作实现了吡啶二甲醇与咪唑-吡啶的反常区域选择性环化反应, 丰富了手性咪唑化学和吡啶甲醇化学的研究内容。

References

- [1] Song, K.-S.; Raskin, I. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 76.
- [2] Luo, G.; Yang, Y.; Zhou, M.; Ye, Q.; Liu, Y.; Gu, J.; Zhang, G.; Luo, Y. *Fitoterapia* **2014**, *99*, 21.
- [3] Raut, S.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2140.
- [4] Qiu, S. T.; Gao, X.; Zhu, S. F. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 13730.
- [5] Zhang, H. H.; Li, T. Z.; Liu, S. J.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e202311053.
- [6] Lu, S.; Ong, J. Y.; Yang, H.; Poh, S. B.; Liew, X.; Seow, C. S. D.; Wong, M. W.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17062.
- [7] Zhang, S.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1522 (in Chinese).
(张硕, 廖港, 史炳峰, 有机化学, **2019**, *39*, 1522.)
- [8] Zhang, H. H.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2562.
- [9] Wang, J. Y.; Gao, C. H.; Ma, C.; Wu, X. Y.; Ni, S. F.; Tan, W.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e20231645.

(Lu, Y.)