

由[3,3]-重排构建手性联芳烃化合物的研究进展

周丽江

浙江师范大学, 化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2023年2月7日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月15日

摘要

手性联芳烃化合物广泛应用于催化和医药中, 其构建研究一直非常重要, 新的应用领域在不断地被开发出来。近几十年来, 国内外课题组已经先后报道了以上合成方法, 随着人们对构建手性联芳基化合物研究的深入, 经由重排反应构建轴向手性联芳基化合物有了较新进展, 本文将重点介绍经由重排构建联芳烃轴手性化合物的方法及该类化合物在合成中的应用, 综述了联芳烃轴手性化合物的研究发展。

关键词

[3,3]-重排, 联芳烃轴手性化合物, 联芳烃轴手性化合物的合成方法

Progress in the Construction of Chiral Aromatic Compounds from [3,3]-Rearrangement

Lijiang Zhou

City Province College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Feb. 7th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2023; published: Mar. 15th, 2023

Abstract

Chiral biaromatic compounds are widely used in catalysis and medicine, and their construction research has always been very important, and new application fields are constantly being developed. In recent decades, research groups at home and abroad have reported the above synthesis methods successively. With the deepening of the research on the construction of chiral biaryl compounds, new progress has been made in the construction of axially chiral biaryl compounds through rearrangement reaction. This paper will focus on the methods of constructing axially chiral biaryl compounds through rearrangement and their applications in synthesis, and summarize the research and development of axially chiral biaryl compounds.

Keywords

[3,3]-Rearrangement, Axially Chiral Biaryl Compound, Synthesis Method of Axially Chiral Biaryl Compound

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

作为一类重要代表性的立体异构体,轴手性化合物广泛存在于药物和天然产物分子[1]-[8]中,轴手性化合物主要包括联芳烃轴手性化合物和芳基乙烯型轴手性化合物。其应用前景广泛,许多具有独特优势的手性催化剂和配体也是基于轴手性的联芳基骨架发展而来。如 BINAP, BINOL, CPAs 及抗 HIV 药物等(图 1),在催化对映选择性转变的发展中作为过渡金属的配体发挥了关键作用。在过去的几十年里,关于联芳烃轴手性化合物的合成方法已经有很多报道[9]-[15],但作为轴手性化合物中最代表性之一的芳基乙烯型轴手性化合物的合成报道相对较少,且或多或少存在着一些局限。所以构建芳基乙烯型轴手性化合物依然是一项非常具有挑战的工作。研究和发展轴手性化合物的合成方法依然具有非常重要的意义。

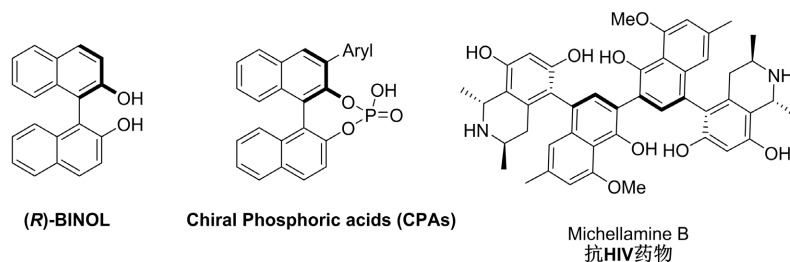


Figure 1. Diaromatic skeleton in molecule

图 1. 分子中的联芳烃骨架

2. 手性联芳烃的合成方法

目前已经报道了很多的合成手性联芳基化合物的方法[16] [17] [18] [19] [20],其中有(图 2)包括: 1):对已存在的联芳基化合物去对称化,通过动力学拆分或者动态动力学拆分实现阻转选择性的转化; 2):直接选择性双芳基偶联(通过金属催化交叉偶联或氧化),在联芳基的碳-碳键形成时产生手性; 3):通过芳香环的从头构建进行的选择性二芳基合成; 4):手性中心向轴手性的传递(本身存在的手性中心影响联芳基化合物的阻转选择性)。

3. [3,3]-重排构建手性联芳烃化合物的合成方法

近几十年来,国内外课题组已经先后报道了以上合成方法,随着人们对构建手性联芳基化合物研究的深入,经由重排反应构建轴向手性联芳基化合物有了较新进展,本文将重点介绍四类经由重排构建联芳烃轴手性化合物的方法该类化合物在合成中的应用。通过文献调研,我们发现事实上[3,3]-重排构建手性联芳烃化合物上有了一定的发展。下面我将对[3,3]-手性联芳烃的构建进行介绍。

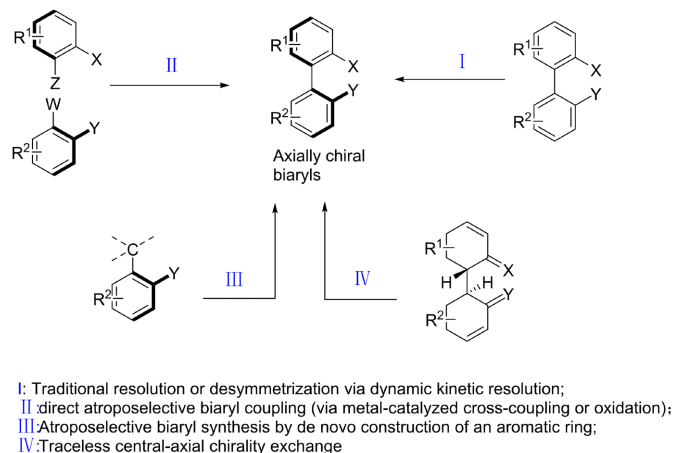


Figure 2. Synthetic methods of biaromatic compounds

图 2. 联芳烃化合物的合成方法

3.1. 重排构建手性联芳烃化合物

László Kürti [21]课题组报道有机催化芳基[3,3]-重排构建联芳烃轴手性化合物。该反应是在轴向手性磷酸的催化下,非手性 N,N' -联萘基肼进行了简单的[3,3]-重排,两个芳香环之间形成一个新的 $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ 键,得到联芳烃轴手性化合物(图 3)。该反应中芳香环 $C-C$ 键形成过渡态的立体选择性,是空间效应和电子效应共同作用的结果。在最优的两种催化剂的催化下对各种底物进行了探索,其中对称的 N,N' -联芳基肼的对映选择性较最好,5,5'-和 7,7'-二甲氧基肼的对映选择性优于其它取代位置的二甲氧基肼。而甲基或异丙基被取代在 3,3'位置时,具有良好的对映选择性。值得注意的是,不对称肼的重排没有导致任何对映选择性。综上所述,我们成功地开发了第一个有机催化缩聚合成联芳胺的方法,利用了一种简便的[3,3]-重排。作者利用 $C-C$ 键形成步骤的密度泛函计算,可以预测轴向手性联芳基产物的绝对构型。这种方法方便以后进行更有效的催化剂的合理设计,并探索相关的重排。

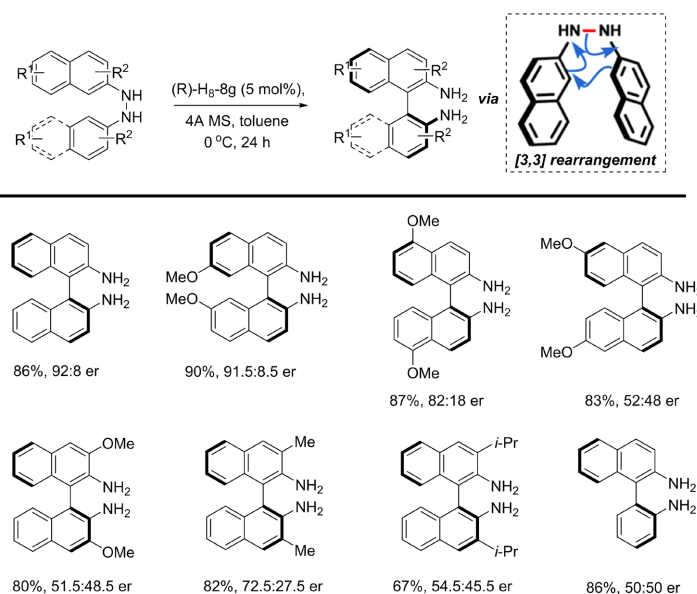


Figure 3. Reaction and substrate range

图 3. 反应及底物范围

3.2. 重排构建手性联芳烃化合物

Benjamin List [22]小组报道了利用手性磷酸催化不对称联苯胺[3,3]-diaza Cope 重排得到联芳烃轴手性化合物(图 4)。该反应通过手性磷酸催化, 经由[3,3]-重排得到优异对映选择性的联芳烃轴手性化合物。在不同环位置具有不同电子取代基的萘肼生成了所需的产物, 通常具有良好的产率和对映选择性。无论其电子性质如何, 在 6 位或 7 位具有取代基的两种底物都能得到相应的衍生物, 其收率高, 对映选择性高。综上所述, 我们利用手性磷酸催化剂开发了催化不对称联苯胺重排反应。并利用该方法, 合成了具有高对映性的 2,2'-联萘二胺(BINAM)衍生物。

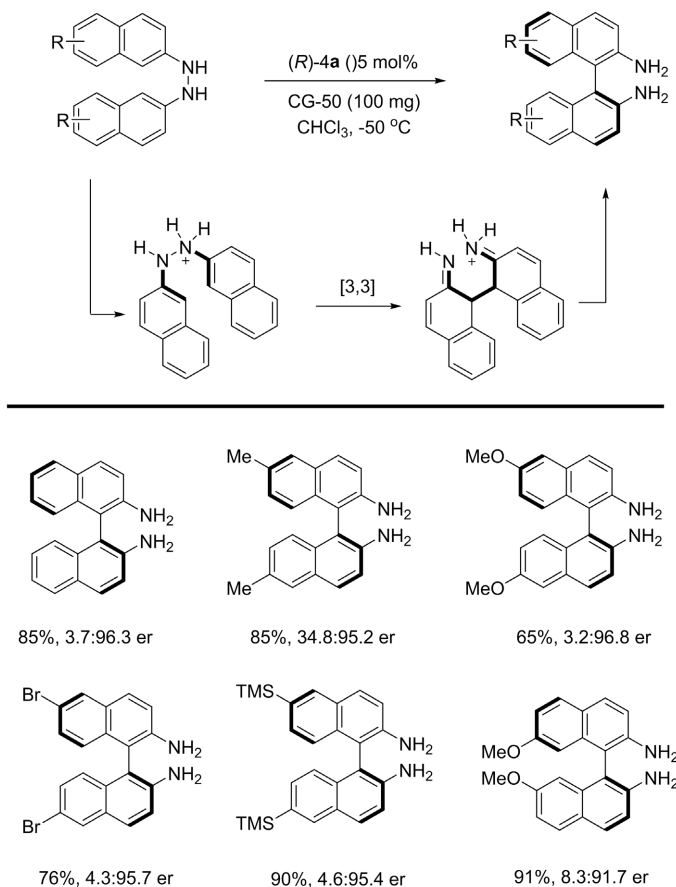


Figure 4. Reaction and substrate range
图 4. 反应及底物范围

3.3. 重排构建手性联芳烃化合物

许庆龙[23]课题组公开了一种可扩展的有机催化直接芳基化方法, 用于非 c_2 对称 2,2-二羟基-1,1-双萘(BINOLs)的区域选择性和 atroposelective 合成(图 5)。在催化量的轴向手性磷酸的存在下, 酚和萘酚通过级联过程与亚氨基醌偶联, 该过程包括连续的氨基形成、柱状重排和芳构化, 从而获得对映异构富集的 BINOL 衍生物, 产量良好至极好。我们的研究表明, 最初形成的胺中间体的(局部)对称性对最终产物中的对映体诱导水平有显著影响。具有对称平面的氨基甲酸衍生物比具有立体中心的不对称衍生物具有更少的对映体过剩。据推测, 在乙形重排步骤中的不对称诱导明显比在胺形成过程中更具挑战性。对映异构富集的胺基的星形重排和随后的重芳构化将中心手性高保真地转化为轴向手性。

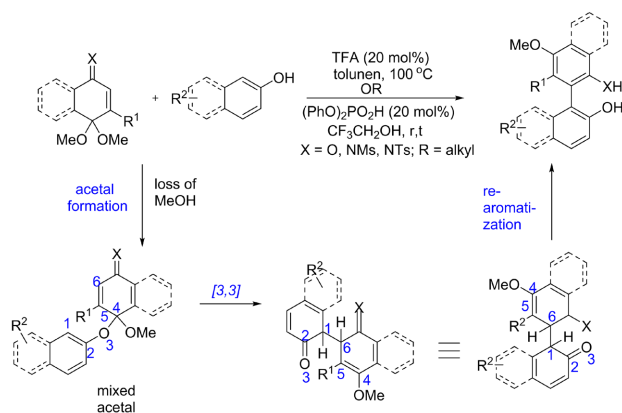
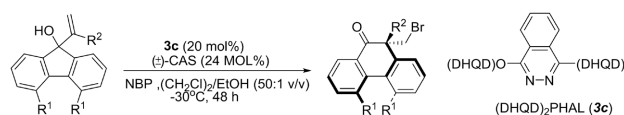


Figure 5. Reaction mechanism

图 5. 反应机理

3.4. 重排构建手性联芳烃化合物

杨英阳^[24]课题组报道了通过有机催化对映选择性重排获得轴向手性联芳基化合物。该反应中 4,5-二甲基菲-乙烯体系在催化剂中酞嗪的碱性氮的作用下,羟基氢脱质子生成中间体,随后亲电的 Br 引发的半萘醇重排生成轴向手性联芳基化合物(图 6)。接下来,对其底物范围进行了研究探索,其取代基包括苯基,烷基及长链烷基,卤素,萘基;结果均能获得良好的收率和对映选择性,以及优良的非对映选择性。在具有给电子取代基的底物中,空间体积较大的 2-甲基苯基取代的底物,具有更好的对映选择性。而有吸电子基团取代的底物,也具有较好的耐受性,使相应的扩环产物具有高对映选择性。当使用 2-萘基或甲基取代底物时,对映体选择性略有降低。综上所述,作者描述了一种通过动态-动力学分解-半萘醇重排过程构建轴性手性联芳基化合物的新方法,并拓展了相应的底物范围。本报告也为单化学转化中引入轴向手性和 sp³ 季碳开辟了新的途径。值得注意的是,手性联芳基可以进一步进行环膨胀(施密特反应),得到轴向手性内酰胺。



| entry | product, R ¹ , R ² | yield(%) ^b | er ^c | dr |
|-------|--|-----------------------|-----------------|-------|
| 1 | Me, Ph | 72 | 95:5 | >20:1 |
| 2 | Me, 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 78 | 95:5 | >20:1 |
| 3 | Me, 3-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 76 | 93:7 | >20:1 |
| 4 | Me, 4-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 85 | 85:15 | >20:1 |
| 5 | Me, 3-Cl-C ₆ H ₄ | 71 | 86:14 | >20:1 |
| 6 | Me, 4-Cl-C ₆ H ₄ | 73 | 93:7 | >20:1 |
| 7 | Me, 3-F-C ₆ H ₄ | 67 | 92:8 | >20:1 |
| 8 | Me, 4-F-C ₆ H ₄ | 62 | 94:6 | >20:1 |
| 9 | Me, 2-naphthyl | 78 | 89:11 | >20:1 |
| 10 | Me, Me | 82 | 87:13 | >20:1 |
| 11 | Ph, Ph | 85 | 56:44 | >20:1 |

Figure 6. Reaction and substrate range

图 6. 反应及底物范围

4. 总结

近些年来在联芳烃轴手性化合物的合成领域得到了显著的发展和完善, 其中经由[3,3]-重排得到联芳烃轴手性化合物的方法也得到了开拓和发展。含联芳烃轴手性化合物骨架的天然产物应用范围广泛。联芳烃类轴手性化合物在不对称催化反应领域同样发挥着重要的作用。轴手性结构是手性配体和有机催化剂的核心单元和基本骨架, 广泛存在于手性配体及手性催化剂结构中。联芳烃轴手性化合物的合成领域的发展和完善对医药化学、催化化学和材料化学等存在着重要意义。目前已经发展的合成这类化合物的途径或多或少都还存在一些局限, 所得的轴手性结构也过于特殊。因此, 探究和发展新的、高效的且具有广泛性的轴手性化合物的合成方法和策略依旧充满了机遇与挑战。

参考文献

- [1] Smyth, J.E., Butler, N.M. and Keller, P.A. (2015) A Twist of Nature—The Significance of Atropisomers in Biological Systems. *Natural Product Reports*, **32**, 1562-1583. <https://doi.org/10.1039/C4NP00121D>
- [2] Clayden, J., Moran, W.J., Edwards, P.J. and La Plante, S.R. (2009) The Challenge of Atropisomerism in Drug Discovery. *Angewandte Chemie International Edition*, **48**, 6398-6401. <https://doi.org/10.1002/anie.200901719>
- [3] Noyori, R. and Takaya, H. (1990) BINAP: An Efficient Chiral Element for Asymmetric Catalysis. *Accounts of Chemical Research*, **23**, 345-350. <https://doi.org/10.1021/ar00178a005>
- [4] Chen, Y., Yekta, S. and Yudin, A.K. (2003) Modified BINOL Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chemical Reviews*, **103**, 3155-3212. <https://doi.org/10.1021/cr020025b>
- [5] Brunel, J.M. (2007) Update 1 of: BINOL: A Versatile Chiral Reagent. *Chemical Reviews*, **107**, PR1-PR45. <https://doi.org/10.1021/cr078004a>
- [6] Zhou, Q.L., *et al.* (2011) Privileged Chiral Ligands and Catalysts. Wiley-VCH Press, Berlin. <https://doi.org/10.1002/9783527635207>
- [7] Parmar, D., Sugiono, E., Raja, S. and Rueping, M. (2014) Complete Field Guide to Asymmetric BINOL-Phosphate Derived Brønsted Acid and Metal Catalysis: History and Classification by Mode of Activation; Brønsted Acidity, Hydrogen Bonding, Ion Pairing, and Metal Phosphates. *Chemical Reviews*, **114**, 9047-9153. <https://doi.org/10.1021/cr5001496>
- [8] Akiyama, T. and Mori, K. (2015) Stronger Brønsted Acids: Recent Progress. *Chemical Reviews*, **115**, 9277-9306. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00041>
- [9] Baudoin, O. (2005) The Asymmetric Suzuki Coupling Route to Axially Chiral Biaryls. *European Journal of Organic Chemistry*, **2005**, 4223-4229. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200500394>
- [10] Bringmann, G., Price Mortimer, A.J., Keller, P.A., Gresser, M.J., Garner, J. and Breuning, M. (2005) Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 5384-5427. <https://doi.org/10.1002/anie.200462661>
- [11] Wencel-Delord, J., Panossian, A., Leroux, F.R. and Colobert, F. (2015) Recent Advances and New Concepts for the Synthesis of Axially Stereoenriched Biaryls. *Chemical Society Reviews*, **44**, 3418-3430. <https://doi.org/10.1039/C5CS00012B>
- [12] Wang, Y.B. and Tan, B. (2018) Construction of Axially Chiral Compounds via Asymmetric Organocatalysis. *Accounts of Chemical Research*, **51**, 534-547. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00602>
- [13] Link, A. and Sparr, C. (2018) Stereoselective Arene Formation. *Chemical Society Reviews*, **47**, 3804-3815. <https://doi.org/10.1039/C7CS00875A>
- [14] Liao, G., Zhou, T., Yao, Q.J. and Shi, B.F. (2019) Recent Advance in the Synthesis of Axially Chiral Biaryls via Transition Metal-Catalysed Asymmetric C-H Functionalization. *Chemical Communications*, **55**, 8514-8523. <https://doi.org/10.1039/C9CC03967H>
- [15] Kumarasamy, E., Raghunathan, R., Sibi, M.P. and Sivaguru, J. (2015) Nonbiaryl and Heterobiaryl Atropisomers: Molecular Templates with Promise for Atroposelective Chemical Transformations. *Chemical Reviews*, **115**, 11239-11300. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00136>
- [16] Adams, R. and Miller, M.W. (1940) Restricted Rotation in Aryl Olefins. I. Preparation and Resolution of B-chloro-b-(2,4,6-trimethyl-3-bromophenyl)-a-methylacrylic Acid. *Journal of the American Chemical Society*, **62**, 53-56. <https://doi.org/10.1021/ja01858a011>

- [17] Xu, G., Tang, W.J., *et al.* (2014) Efficient Syntheses of Korupensamines A, B and Michellamine B by Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, **136**, 570-573. <https://doi.org/10.1021/ja409669r>
- [18] 刘艳萍, 黄立刚, 许莎莎, 等. 钩枝藤的化学成分研究[J]. 广东化工, 2015, 42(6): 33-34.
- [19] 戴好富. 黎族药志第2册[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2008.
- [20] Allock, Y.F., Bringmann, G., Boyd, M.R., *et al.* (1994) Korupensamines A-D, Novelantimalarial Alkaloids from *Ancistrocladus korupensis*. *The Journal of Organic Chemistry*, **59**, 6349-6355. <https://doi.org/10.1021/jo00100a042>
- [21] Li, G.-Q., Kürti, L., *et al.* (2013) Organocatalytic Aryl-Aryl Bond Formation: An Atroposelective[3,3]-Rearrangement Approach to BINAM Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **135**, 7414-7417. <https://doi.org/10.1021/ja401709k>
- [22] Kanta De, C., Pesciaioli, F. and List, B. (2013) Catalytic Asymmetric Benzidine Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition*, **52**, 9293-9295. <https://doi.org/10.1002/anie.201304039>
- [23] Wang, J.-Z., Zhou, J., Kürti, L. and Xu, Q.L., *et al.* (2016) Symmetry in Cascade Chirality-Transfer Processes: A Catalytic Atroposelective Direct Arylation Approach to BINOL Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 5202-5205. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b01458>
- [24] Liu, Y., Tse, Y.-L.S., Yeung, Y.-Y., *et al.* (2017) Accessing Axially Chiral Biaryls via Organocatalytic Enantioselective Dynamic-Kinetic Resolution-Semipinacol Rearrangement. *ACS Catalysis*, **7**, 4435-4440. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01056>