
上海有机所在构建轴手性邻位四取代联芳基结构方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/9302.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

具有轴手性的邻位四取代联芳基结构广泛存在于药物和天然产物分子中。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。在所有构建轴手性联芳基结构的策略中，不对称偶联无疑是最为简洁且直接的方法之一。通过不对称偶联合成具有轴手性的联芳基结构，尤其是邻位四取代联芳基化合物的挑战在于提高偶联反应的反应活性和对映选择性。最近，中国科学院上海有机化学研究所生命有机化学国家重点实验室汤文军课题组通过发展新型的手性配体和设计新的反应模式，成功发展了用于高效合成轴手性邻位四取代联芳基结构的不对称Suzuki-Miyaura偶联反应（图1）。基于此方法，研究团队合成了一系列轴手性邻位四取代联苯基和联萘基结构，同时实现了手性棉酚的高效不对称合成（J. Am. Chem. Soc. 2020, doi: [10.1021/jacs.0c02686](https://doi.org/10.1021/jacs.0c02686)）。

汤文军团队前期利用基于苯并氧杂膦烷结构的P-手性单膦配体和底物之间的次级相互作用发展了用于合成轴手性邻位三取代联芳基化合物的不对称Suzuki-Miyaura偶联反应（J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 570-573）。为了实现邻位四取代轴手性联芳基的高效不对称合成，研究团队在该工作中提出了新的偶联模式，即通过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。根据这一设想，研究团队设计了含有叔醇作为氢键供体的手性膦配体。经过对配体结构的优化，该团队最终设计了含有两个环戊基的手性膦配体BaryPhos（图2），并发展了一个高效、普适的不对称Suzuki-Miyaura偶联反应。

研究表明，BaryPhos配体促进的不对称Suzuki-Miyaura偶联适用于轴手性邻位四取代联苯基、苯基萘基和联萘基化合物的合成，具有很大的普适性和实用价值，在合成轴手性邻位四取代联芳基类天然产物和药物分子方面有极好的应用前景。值得指出的是，该偶联反应也可以用来合成非对称或者具有C₂

对称性的BINOL衍生物，为基于BINOL骨架的手性配体和催化剂提供了实用的合成方法。

棉酚是一个具有多种重要生理活性的联萘多酚类天然产物，早期作为男性避孕药使用，最近作为抗肿瘤药物进行了临床研究。高效构建棉酚的轴手性联萘骨架一直是不对称偶联领域中极具挑战性的难题。杨贺、孙家伟和顾威利用发展的不对称Suzuki-Miyaura偶联技术，从简单易得的原料出发，通过仅10步反应，成功地完成了棉酚的首次对映选择性合成。该合成路线为棉酚的结构修饰和新药研究提供了物质基础。

该工作得到国家自然科学基金委、中科院战略性先导科技专项（B类）、上海市科委、中科院和生命有机国家重点实验室的大力资助。

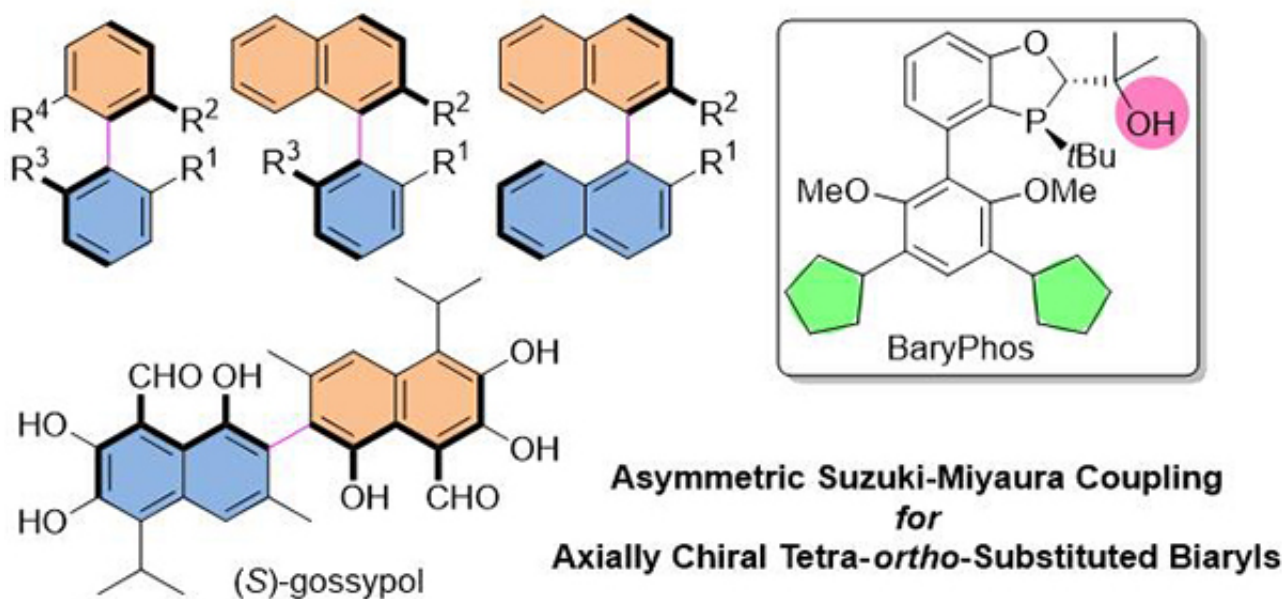
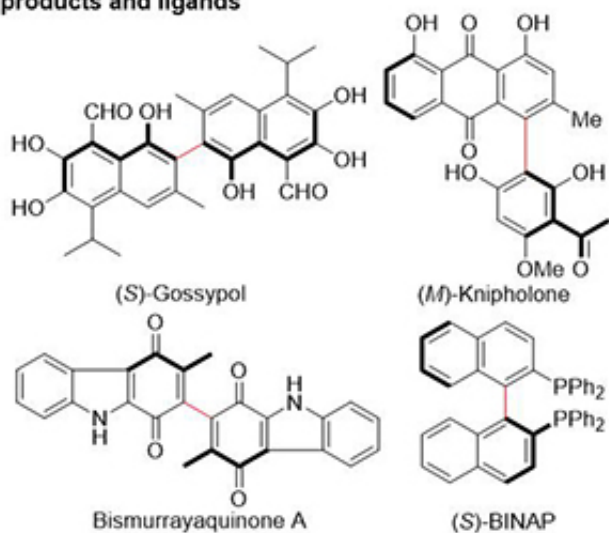
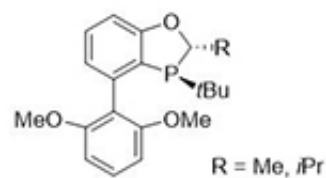


图1 不对称偶联促进轴手性邻位四取代联芳基化合物的高效合成

Axially chiral tetra-*ortho*-substituted natural products and ligands



a) For chiral tri-*ortho*-substituted biaryls, previous work



b) For chiral tetra-*ortho*-substituted biaryls, this report



图2 手性单膦配体BaryPhos的设计思想

研究团队单位：上海有机化学研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发