

铜催化的不对称自由基杂原子硫-氧偶联反应

韩宇轩 崔秀灵*

(华侨大学生物医学学院 分子药物教育部工程研究中心 福建省分子医学重点实验室 厦门市海洋与基因药物重点实验室 精准医学与分子诊断福建省高校重点实验室 福建厦门 361021)

Copper-Catalyzed Enantioselective Radical Heteroatomic S—O Cross-Coupling

Han, Yuxuan Cui, Xiuling*

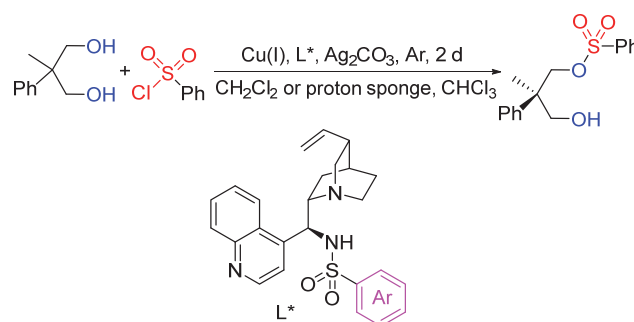
(Engineering Research Centre of Molecular Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of Fujian Molecular Medicine, Key Laboratory of Precision Medicine and Molecular Diagnosis of Fujian Universities, Key Laboratory of Xiamen Marine and Gene Drugs, School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Xiamen, Fujian 361021)

在有机化合物中引入杂原子能有效地改变分子的物理化学性质并改善其功能,除碳-杂原子键外,杂-杂原子键化合物在天然产物、生物活性分子和药物分子中也是不可或缺的组成部分.此外,杂-杂原子键还广泛存在于许多新型催化剂和材料中,因此发展便捷高效构建杂-杂原子键的方法极为重要.近年来过渡金属催化的对映选择性 C—C、C—E (E=碳以外的 p 区元素)交叉偶联反应取得了长足的发展,而过渡金属催化的杂原子卤化物(或类似物)与杂原子亲核试剂之间的杂原子-杂原子(E—E')交叉偶联反应迄今为止未得到充分关注,尤其是对映选择性的相关研究更是鲜有报道^[1].

过渡金属催化的杂-杂交叉偶联反应需经历亲电性杂原子与金属中心的氧化加成、亲核性杂原子的配体交换以及还原消除三步历程,实现该类反应最大的挑战在于杂-杂键成键时最后双电子还原消除的步骤十分困难,其原因可能为两个杂原子的强电负性使还原消除反应在动力学和热力学上难以进行.而单电子还原消除因为只涉及一根过渡金属-杂原子键的断裂,在能量上是有利的,但单电子还原消除的外球反应性质也使其立体选择性控制更具挑战性^[2].

近日南方科技大学化学系刘心元课题组在其前期自由基参与铜催化不对称转化的研究基础上^[3],通过单电子 E—E'还原消除实现了铜催化 S—O 不对称偶联反应^[4].作者以 $\text{Cu}(\text{BH}_4)(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂,金鸡纳生物碱衍生的磺酰胺为手性配体,磺酰氯为自由基前体,在氩气氛保护下成功地实现了磺酰自由基与前手性 1,3-二

醇的对映选择性 S—O 偶联反应,在标准反应条件下以最高 86% 的收率和最高 94% 的 *ee* 值得到目标产物 (Scheme 1).



图式 1 铜催化 S—O 对映选择性交叉偶联反应

Scheme 1 Copper-catalyzed S—O enantioselective cross-coupling

随后作者考察了一系列芳基磺酰氯和 1,2/1,3-二醇、1,2,3-三醇以及天然生物物质等醇类化合物的普适性(图 1). 研究表明,芳基磺酰氯的位阻和电子效应不明显,反应对其都有良好的耐受性. 2-芳基-2-烷基取代的 1,3-二醇也可以得到优秀的收率和良好的对映选择性. 为了进一步扩展这一方法的实用性,作者随后转向一系列前手性丝氨酸衍生物的对映选择性偶联反应,以中等至良好的收率和优秀的 *ee* 值获得相应的 S—O 偶联产物. 该反应同样适用于 1,2,3-三醇. 作者随后在改进的反应条件下分别实现了甘油、赤藓糖醇、木糖醇、肌醇等多元醇的对映选择性 S—O 偶联反应. 上述研究结

* Corresponding author. E-mail: cuixl@zju.edu.cn. Published online February 21, 2023.

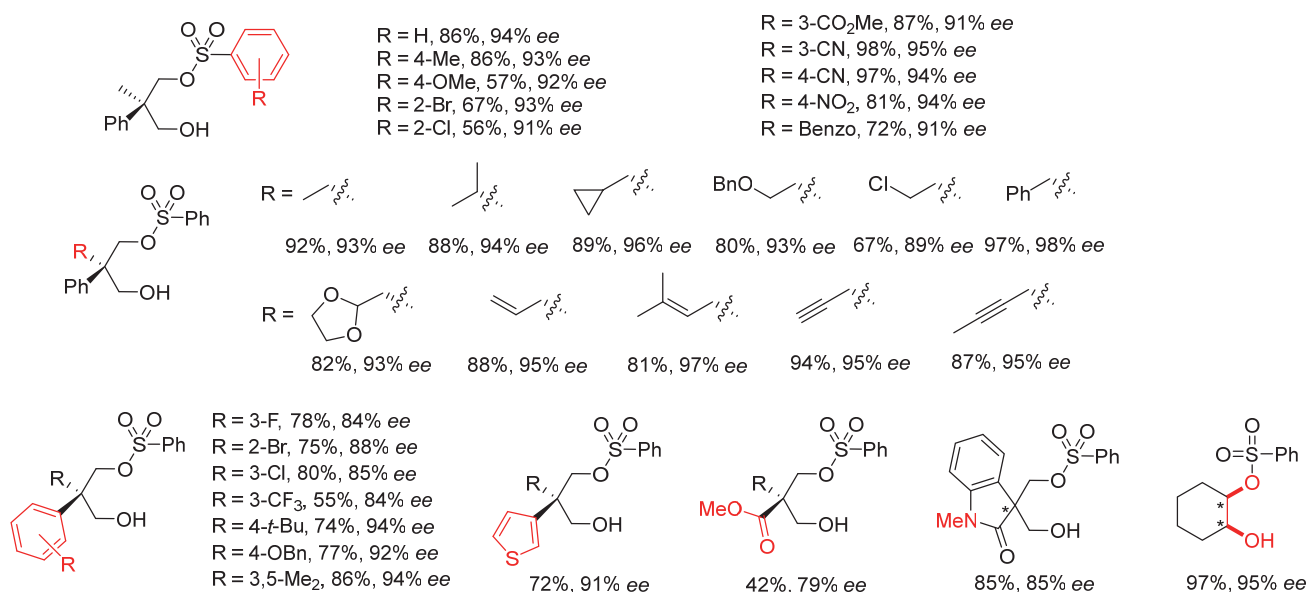
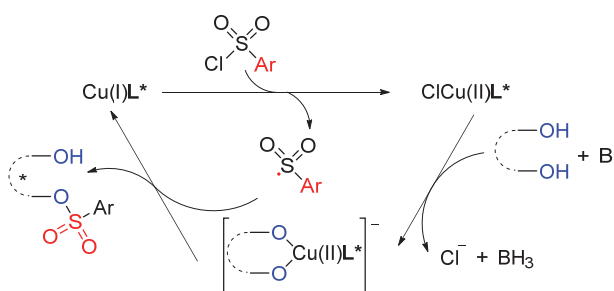


图1 底物适用范围
Figure 1 Scope of substrates

果证明, 该反应具有优良的官能团耐受性和优秀的对映选择性, 可以方便地实现含多元醇生物质的不对称 S—O 杂原子键构建, 实现了多种季碳手性中心的高效合成, 具有重要的理论价值和广泛的应用前景。

作者通过机理实验研究和密度泛函理论(DFT)计算研究, 提出了合理反应机理(Scheme 2)。首先, 磺酰氯和原位生成的手性催化剂 $L^*Cu(I)$ 之间发生单电子转移反应得到磺酰自由基和 $ClCu(II)L^*$ 物种。在碱性条件下, 该铜(II)络合物与二醇进行配体交换, 形成 $L^*Cu(II)$ -醇络合物, 最后磺酰基自由基和该络合物发生单电子还原消除得到 S—O 偶联产物, 铜自身被还原到一价完成催化循环。



图式2 反应机理
Scheme 2 Reaction mechanism

综上所述, 刘心元课题组发展了首例铜(I)催化不对称 S—O 偶联反应, 在手性配体辅助下实现了多种醇类化合物的去对称化, 简便高效地构筑了手性季碳中心, 为手性季醇及其衍生物的合成提供了一个通用策略。更重要的是, 它还可以方便地将含多元醇的生物物质转化为具有高附加值的手性 C3 合成子, 用于有机合成中。

References

- (a) Waldman, A. J.; Ng, T. L.; Wang, P.; Balskus, E. P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5784.
(b) Ertl, P.; Altmann, E.; Mckenna, J. M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 8408.
(c) Melen, R. L. *Science* **2019**, *363*, 479.
- (a) Korch, K. M.; Watson, D. A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8192.
(b) Elrod, L. T.; Boxwala, H.; Haq, H.; Zhao, A.-W.; Waterman, R. *Organometallics* **2012**, *31*, 5204.
(c) Torres, G. M.; Liu, Y.; Arndtsen, B. A. *Science* **2020**, *368*, 318.
(d) Wang, F.-L.; Yang, C.-J.; Liu, J.-R.; Yang, N.-Y.; Dong, X.-Y.; Jiang, R.-Q.; Chang, X.-Y.; Li, Z.-L.; Xu, G.-X.; Yuan, D.-L.; Zhang, Y.-S.; Gu, Q.-S.; Hong, X.; Liu, X.-Y. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 949.
(e) Proctor, R. S. J.; Colgan, A. C.; Phipps, R. J. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 990.
- Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170.
- Cheng, Y.; Yu, Z.; Tian, Y.; Liu, J.; Wen, H.; Jiang, N.; Bian, J.; Xu, G.; Xu, D.; Li, Z.; Gu, Q.; Hong, X.; Liu, X.-Y. *Nat. Chem.* **2022**, *15*, 395.

(Cheng, F.)