



光学纯机械面手性轮烷及面手性大环化合物合成研究进展

李佳燕, 黄东兰, 方秋慧, 赵常贵*

北京师范大学化学学院, 放射性药物教育部重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: cgzhaob@bnu.edu.cn

2021-12-20 收稿, 2022-02-05 修回, 2022-03-15 接受, 2022-03-25 网络版发表

国家自然科学基金(22171027)和北京市自然科学基金(2212009)资助

摘要 近年来, 面手性逐渐引起了多个领域科学家的关注. 面手性结构单元广泛存在于多种活性天然产物和药物分子中, 如机械平面手性轮烷和平面手性大环化合物. 这两类结构在分子机器、分子识别、不对称催化以及药物研发等多个领域展示出了重要的应用价值. 然而, 由于机械平面手性轮烷和平面手性大环化合物的结构复杂性, 合成这两类化合物仍然面临着较大挑战, 且合成方法相对较少. 因此, 研究高效制备上述两类面手性化合物的新策略是非常有价值的研究方向. 目前, 合成化学家已发展了手性色谱分离技术、手性源诱导、过渡金属或酶催化的不对称环化反应等制备面手性化合物的策略. 本文综述了制备光学纯机械面手性轮烷和面手性大环两类结构的研究进展, 旨在启发从事相关领域的合成化学家发展更多高效合成面手性结构的新策略, 从而为高效构筑机械平面手性轮烷化合物和平面手性大环化合物提供借鉴.

关键词 机械平面手性轮烷, 面手性大环, 面手性化合物, 面手性

手性是指物体自身不能与其镜像完全重合的现象, 手性是自然界普遍存在的基本属性之一. 自1848年法国科学家Pasteur首次拆分酒石酸以来^[1,2], 人们逐渐开启了对手性化合物研究的大门. 随着研究的不断深入, 科学家认识到不同构型的化合物通常会展现出截然不同的性质^[3]. 手性化合物在生物体生命活动过程中扮演着重要作用. 此外, 手性化合物在医药领域同样受到了广泛关注, 手性药物研发已成为新药发展的战略方向和热点领域^[4]. 研究表明, 手性药物与机体作用后, 对映体与生物大分子结合后生成非对映体复合物, 导致药物吸收、分布、代谢等方面的差异, 从而展现出不同的作用机制. 因此, 在临床治疗中需考虑手性药物各对映体的药物动力学性质、效能、毒副反应以及各种影响对映体选择性的因素, 从而制定合理的临床用药

方案, 达到最佳疗效^[5-8].

根据不对称要素的特征, 可以大致将手性分为4类, 即: 中心手性(空间基团围绕某个中心不对称)、轴手性(空间基团围绕某个轴不对称)、平面手性(空间基团围绕某个平面不对称)和螺旋手性(空间基团围绕某个面不对称, 并呈现螺旋状)^[9]. 目前, 大量研究集中于中心手性化合物, 而对其他3类手性分子的研究相对较少.

近年来, 面手性逐渐引起了多个领域科学家的关注^[10-13]. 面手性是指某个空间基团围绕面的不对称而产生的可分离的两个对映异构体, 面手性结构单元广泛存在于天然产物中, 且表现出结构多样、生物活性突出等特点^[14-17]. 含面手性单元的化合物展示出了重要应用价值, 如机械面手性轮烷(mechanically planar chiral rotaxanes, MPCR)^[18]和面手性大环(planar chiral

引用格式: 李佳燕, 黄东兰, 方秋慧, 等. 光学纯机械面手性轮烷及面手性大环化合物合成研究进展. 科学通报, 2022, 67: 2383-2392

Li J Y, Huang D L, Fang Q H, et al. Progress on synthesis of optically pure mechanical planar chiral rotaxanes and planar chiral macrocycle molecules (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 2383-2392, doi: [10.1360/TB-2021-1324](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1324)

macrocycles, PCM)^[19,20]. 轮烷是由Schill和Zollenkopf^[21]首次发现的一类复杂结构, 该类结构由一个大环(拉丁文roda, 轮)和具有端基封端的线性轴(axis, 轴)组成^[22]. 随后, 研究人员提出当轮烷中不对称的轴穿过缺乏旋转对称性的大环时可能产生平面手性^[23~27]. 1997年, Vögtle课题组^[28]合成了平面手性轮烷, 并通过圆二色谱(circular dichroism, CD)实验对轮烷的结构进行了研究, 验证了该类结构具有手性. 自此, 科学家逐渐开启了对MPCR研究的大门. MPCR展示出了独特的光电特性, 并在分子机器、分子开关、分子特异性识别、药物缓释及不对称催化等多个领域展示出重要的应用价值(图1(a))^[29~31].

1952年, Blomquist等人^[32]提出反式烯烃可以稳定存在于九元环中, 并具有平面手性特征, 自此引起了科学家对PCM类结构的深入研究^[33~36]. PCM结构广泛存在于多类具有重要生物活性的天然产物, 如环苲烷类天然产物Cavicularin^[37]和大环番类天然产物Cyclindrocyclophan, 上述两类天然产物对人类口腔表皮癌细胞、结肠癌细胞系具有中等的活性(Cylindrospermum licheniforme Kutzing(ATCC 29204)和Nostoc linckia (Roth) Bornet(UTEX B1932)小于20 $\mu\text{g/mL}$, 对KB和LoVo肿瘤细胞系有中等细胞活性)(图1(b)左)^[38]. 此外, PCM结构在药物研发领域同样展示出了重要的应用价

值, 美国辉瑞公司研发的含有PCM结构的新一代酪氨酸激酶(ALK)抑制剂劳拉替尼(Lorlatinib)已获美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)突破性药物和“孤儿药”资格, FDA加速批准劳拉替尼用于治疗ALK阳性转移性非小细胞肺癌患者(图1(b)右)^[39].

鉴于MPCR和PCM的重要性, 发展快速、高效、不对称制备MPCR和PCM的策略是合成化学领域的重要研究方向. 目前合成化学家已发展了一些制备MPCR和PCM结构的策略, 如手性色谱分离技术、手性源诱导策略、过渡金属或酶催化的不对称环化反应策略等. 然而, 合成光学纯MPCR和PCM两类化合物仍然面临着较大挑战, 构筑该类结构的策略依然相对较少. 本文综述了近年来制备光学纯MPCR和PCM两类结构的研究进展. 通过对合成光学纯MPCR和PCM两类结构的总结, 旨在启发从事相关领域的合成化学家发展更多高效制备上述两类结构的新策略.

1 光学纯MPCR的制备

1.1 手性色谱拆分制备MPCR

尽管MPCR已有50年的发展历史, 但因其结构刚性和复杂性, 高对映选择性地制备机械平面手性轮烷仍

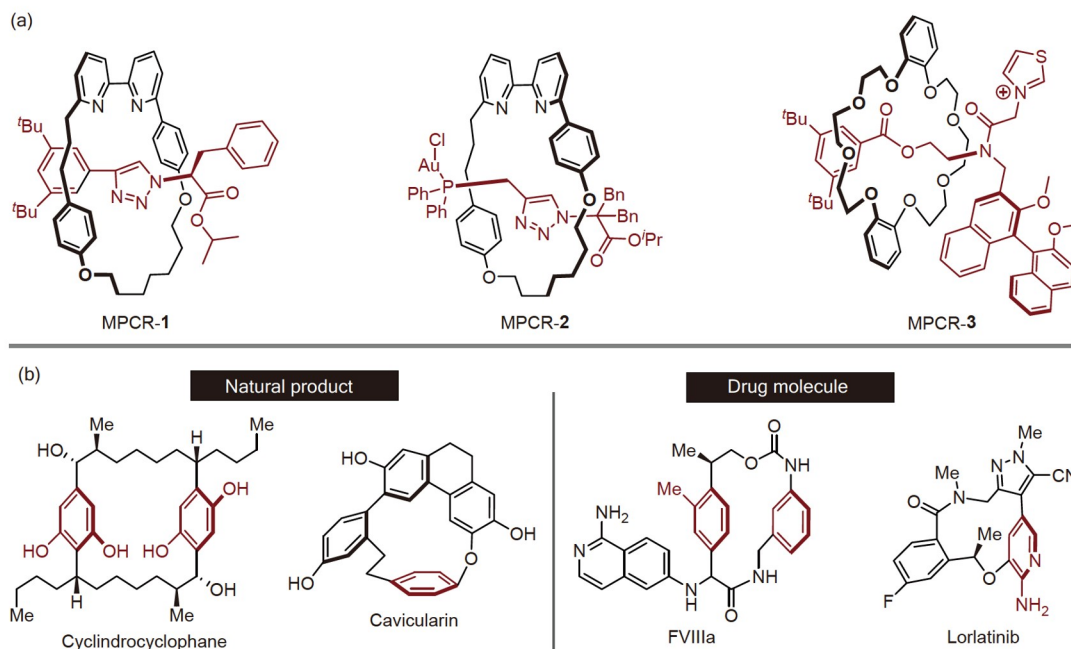


图1 机械面手性轮烷(a)及面手性大环化合物(b)举例

Figure 1 Selected examples of mechanical chiral rotaxanes (a) and chiral macrocyclic (b) compounds

然面临着巨大挑战. 目前合成MPCR的方法主要有手性色谱分离技术、不对称催化策略和手性源诱导策略等.

1997年, Vögtle课题组^[28]首次利用手性高效液相色谱分离技术(chiral stationary phase-high performance liquid chromatography, CSP-HPLC)成功制备了机械平面手性轮烷化合物4的对映异构体(+)-4和(-)-4(图2), 并通过圆二色谱法证实并确定了其绝对构型. 此方法虽然能够成功分离得到光学活性的MPCR, 但是拆分量较少, 难以开展深入研究.

2019年, Schalley课题组^[40]发展了末端炔5和2,6-二甲氧基苄腈氧化物6以及冠醚7的[3+2]环化反应策略制备轮烷化合物8(图S1). 随后, 他们利用手性HPLC技术拆分得到光学纯MPCR(S_{mp})-8和(R_{mp})-8. 构象分析和密度泛函理论计算表明, 四硫富瓦烯(TTF)的氧化还原电子效应可以实现轮烷的手性转换.

1.2 不对称催化策略制备MPCR

2007年, Makita等人^[41]利用有机双膦催化的酰基化策略实现了对假轮烷结构9的动态动力学拆分, 以4.4%的 ee 值得到酰基化MPCR 10, 随后通过CSP-HPLC分离分别制备得到光学纯(S_{mp})-10和(R_{mp})-10(图3). 研究表明, 大环酰胺与催化剂之间的氢键作用力对反应的对映选择性具有一定影响. 虽然此策略的对映选择性较低, 但首次证实可以通过不对称催化策略构筑MPCR结构, 对后续发展催化不对称合成机械面手性轮烷类化合物的新策略具有重要的借鉴作用.

2021年, Kawabata课题组^[42]发展了动力学拆分制备机械平面手性轮烷的新策略. 该策略利用吡咯并吡啶类手性催化剂(PPY)催化的不对称酰基化反应, 高对映选择性地得到MPCR 12(99.9% ee)(图S2). 此策略以酸酐为酰基供体, 酸酐与亲核催化剂形成的羧酸根阴离子对反应的选择性具有一定影响, 底物浓度和催化剂用量同样对酰化反应的选择性具有较大影响. 此外, 对照实验研究表明, 大环中的萘取代基也对选择性具有影响, 而当R=Me时, 选择性 $S=1.3$; 当NHR=CH₂NHR时, $S=3.6$. 这可能与NHR基团可以作为氢键供体或位阻效应有关.

1.3 手性源诱导策略制备MPCR

除手性色谱拆分和不对称催化策略制备MPCR外, 手性源诱导是目前制备光学纯MPCR的常用方法. 2014年, Bordoli和Goldup^[43]利用D-葡萄糖15为手性诱导基

团, 通过铜催化的炔-叠氮环加成反应策略(AT-CuAAC)合成了MPCR(图4). 在室温条件下, 以二氯甲烷为溶剂制备得到非对映异构体(D, R_{mp})-16和(D, S_{mp})-16, 二者可通过重结晶进行分离. 此外, 通过核磁共振实验和CD光谱实验证明了底物13与14和15形成互锁分子. 随后在路易斯酸AlMe₃催化下, 利用叔丁基取代的苄胺17进行氨解反应, 分别得到光学纯对映异构体(R_{mp})-18和(S_{mp})-18.

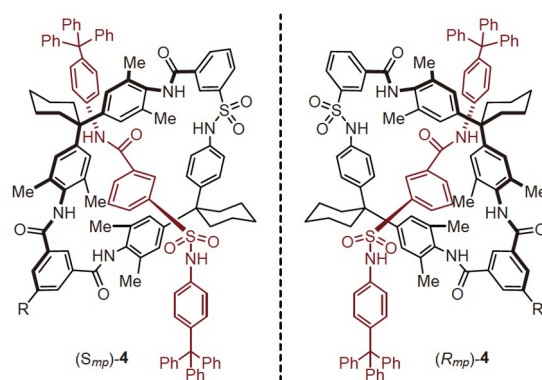


图2 CSP-HPLC拆分制备MPCR
Figure 2 Preparation of MPCR by CSP-HPLC resolution

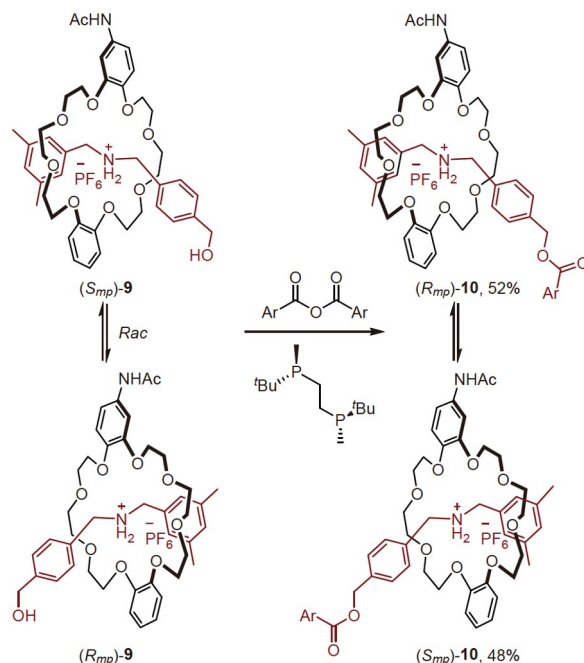


图3 有机膦催化的不对称酰基化反应策略制备MPCR
Figure 3 Preparation of MPCR by asymmetric acylation catalyzed by organophosphine

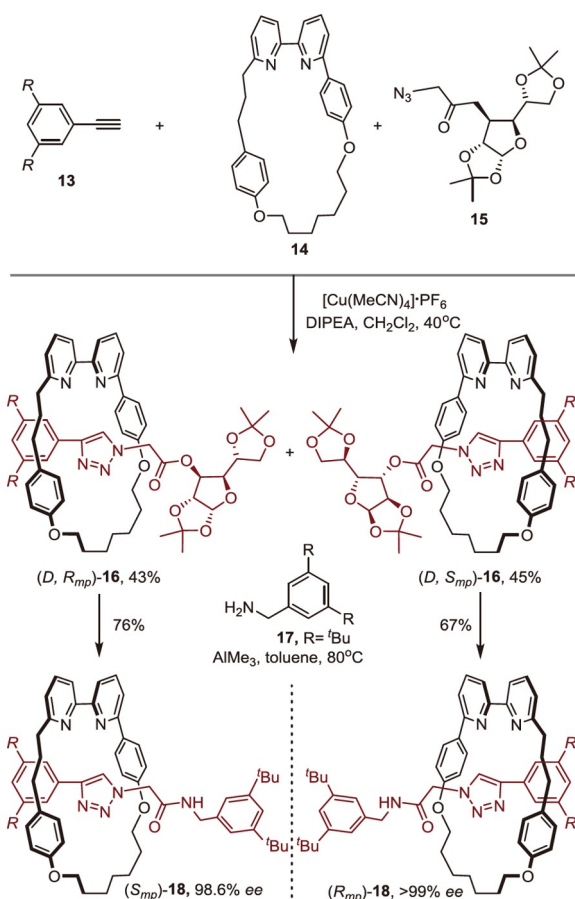


图4 糖基诱导策略制备MPCR
Figure 4 Preparation of MPCR induced by glycosyl

2018年, Goldup课题组^[44]利用类似策略, 将手性诱导基团拓展为氨基酸衍生物, 高立体选择性地制备得到手性轮烷(S, S_{mp})-**20**(图S3). (S, S_{mp})-**20**在碱性条件下发生烷基化反应, 高对映选择性地得到MPCR(S_{mp})-**21** (98:2 er).

2020年, Goldup课题组^[45]继续采用类似AT-CuAAC合成策略, 将炔烃扩展到硼烷炔烃**22**, 制备得到了MPCR(S, R_{mp})-**23**(图S4). 研究表明, 质子海绵(proton sponge)可以提高反应的非对映选择性. 为证明MPCR的应用性, 将(S, R_{mp})-**23**转化为配合物[Au(R_{mp})-**24**](Cl), 并且将Au(R_{mp})-**24**(Cl)用于不对称环丙烷化反应, 该MPCR催化剂展现出了较好的催化活性.

2019年, Goldup课题组^[46]利用叠氮大环**27**为手性诱导基团, 通过铜催化的炔-叠氮分子内环加成反应策略, 高效制备机械平面手性索烃化合物MPCT($R, R/S_{mt}$)-**29/30**(图S5). 研究表明, 在路易斯酸催化下可以将($R,$

S_{mt})-**30**转化为光学纯对映异构体(S_{mt})-MPCT.

2021年, Goldup课题组^[47]将[2]轮烷合成策略拓展到平面手性[1]轮烷化合物(图S6)的构建. 反应采用手性酰胺大环化合物**31**为手性诱导基团, 与叠氮化合物**32**发生分子间环加成反应, 在Cu(I)催化下、以DCE为溶剂合成平面手性[1]轮烷. 研究表明, 通过分批加入催化剂Cu(I)避免其与大环吡啶形成络合物, 进而更有利于(S, R_{mp})-**33**生成.

2020年, Leigh课题组^[48]利用金鸡纳生物碱衍生物为手性诱导基团, 实现了机械平面手性轮烷的立体选择性构建(图S7). 冠醚**36**和苄胺**17**在非极性溶剂甲苯中发生胺解反应, 将点手性离去基团的手性转化为机械平面手性. X单晶射线衍射分析和分子模型研究表明, MPCR的对映选择性源于大环**36**上的富电子芳香烃与来自轴结构单元的缺电子芳基之间 π - π 堆积作用, 这导致冠醚环与亲电试剂之间产生较大的空间位阻效应而阻碍旋转. 该体系无需使用金属催化剂, 且反应的对映选择性相对较好, 提高了在不对称催化、分子传感器等领域应用的可行性.

2022年, Goldup课题组^[49]利用氨基酸衍生物**19**为手性诱导基团, 继续通过AT-CuAAC合成策略实现了机械平面手性轮烷的高立体选择性构建(图S8). 研究表明, MPCR的立体选择性与化合物**39**的空间位阻有关. 且在该体系中, 当选用卤代类炔烃**39**时, 可以通过Sonagashira偶联、Suzuki偶联等策略合成多种较高非对映选择性的MPCR, 后再利用酯交换策略将非对映选择性轮烷高选择性转化为光学纯对映异构体(S_{mp})-**42**.

2 光学纯PCM的制备

PCM结构广泛存在于多类具有重要生物活性的天然产物中, 并在药物研发领域展示出了应用价值. 目前, 不对称合成面手性大环的方法主要有金属催化的不对称环化反应、动力学拆分、手性源诱导和酶催化的不对称环化反应等.

2.1 金属催化的不对称环化反应策略合成PCM

2007年, Tanaka等人^[19]发展了Rh催化的[2+2+2]环加成反应策略, 实现了对平面手性大环芳烃结构的构建(图5). 此策略中, 通过在芳环上构筑柄型(ansa)链阻止大环的翻转, 研究了1,9-癸二炔**43**和炔**44**发生分子间的[2+2+2]环加成反应, 以中等对映选择性得到PCM结构**45**. 反应时间对立体选择性具有重要影响, 将反应

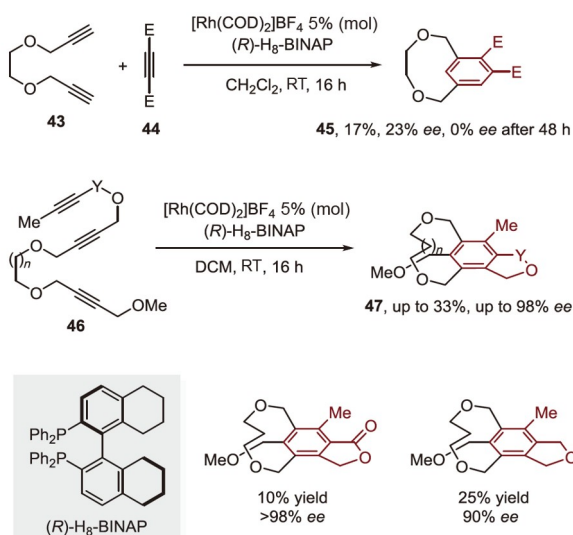


图5 Rh催化的[2+2+2]环加成反应策略不对称构筑平面手性大环
Figure 5 Asymmetric construction of planar chiral macrocycles by [2+2+2] cycloaddition

时间延长至48 h后,其 ee 值降为0,可能与内炔取代基的位阻和电性有关(图5)。随后,将此反应拓展到分子内环加成反应,以高对映选择性地得到PCM结构47(图5)。研究提出了可能的反应机理,首先1,6-二炔与Rh(I)形成五元环络合物,底物46末端甲氧基能提供孤对电子与铑配位,然后再次进行环加成得到目标化合物。虽然此策略产率较低,但是首次通过金属催化的不对称催化策略构筑PCM,对后续构筑相关结构的反应策略设计具有指导意义。

2007年, Tanaka等人^[50]报道了Rh(I)和双膦配体(S)-BINAPHANE催化的分子内环化反应策略,实现了对平面手性大环芳烃结构的构筑(图S9)。该策略利用二硫醇48与溴代芳烃49的分子间 S_N2 反应,以中等收率和中等立体选择性构建了一系列平面手性二硫杂类大环芳烃。研究表明, R基团的原子半径大小对立体选择性具有一定影响,当R=Br,反应的对映选择性从49%降到27%,这与R基团和大环亚甲基之间产生的空间位阻作用相关。

2013年, Tanaka课题组^[51]发展了Rh催化的分子间[2+2+2]环加成反应策略,实现了平面手性大环化合物的不对称合成。该反应以环二炔52和端炔53为底物,高产率和高立体选择性地合成一系列光学纯面手性对环芳烃(图S10)。该反应具有较好的底物适用性,芳基、杂环、脂肪族取代的端炔、炔丙基醇等均能得到较好的立体选择性。另外,研究发现[12]对环烷的产率和 ee 值较低,其原因为ansa链长增加而导致大环跨环效应减

弱,使得芳环单元可以翻转。

除Rh催化的不对称环化反应外, Pd催化的偶联反应也被成功用于不对称构筑大环面手性结构(图S11)。2009年, Kanda等人^[52]报道了Pd催化的Sonogashira偶联反应策略,成功实现了PCM结构的合成。该反应利用强配位作用的二茂铁为配体,实现了不饱和炔50和碘苯55的偶联反应,高对映选择性地合成了平面手性大环芳烃56。反应具有良好的底物适用性,芳炔与脂肪族炔均可以优异的产率和中等的立体选择性得到大环面手性分子。

2015年, Igawa等人^[53]发展了钌催化的不对称烯丙基取代反应(AAS),实现了平面手性九元环酰胺的不对称合成(图S12)。利用烯基酯57为原料,在钌催化剂作用下形成钌-烯丙基正离子中间体,进一步与酰胺进行分子内取代反应,高立体选择性地得到了大环酰胺类化合物58。利用密度泛函理论计算验证了反应机理,配体59中的酰胺质子与磺酰胺氧之间通过氢键作用形成稳定的过渡态,当(E)-烯炔R¹=Me时, Me与配体60的环己烷之间存在强烈的空间排斥作用,所以得到S构型的产物。

2.2 动力学拆分策略合成PCM

除金属催化的不对称环化反应策略外,动力学拆分也是合成光学纯PCM的常用方法。2005年, Tomooka等人^[54]利用动力学拆分策略合成了平面九元环醚化合物(图6)。分别通过不对称Wittig重排、环氧化反应以及不对称硼氢化氧化反应对消旋底物61进行了动力学拆分,得到光学纯61。此外,还利用动力学拆分策略,实现了平面手性环胺及其衍生物的高立体选择性合成。

2018年, Kudo课题组^[55]报道了肽催化的retro-aldol/aldol反应,实现了对含ansa链的芳基醛66平面手性大环化合物的动力学拆分,以中等收率和良好立体选择性得到1,10-二氧杂[10]平面手性大环化合物及1,10-二硫杂[10]平面手性大环化合物(图S13)。值得注意的是,该策略中多肽催化剂可重复利用并易处理,具有高原子经济性、绿色环保等优点。

2.3 手性源诱导策略合成PCM

2005年, Machida课题组^[56]利用手性氨基醇为诱导基团,高产率、高立体选择性地合成了[8]~[12]平面手性大环芳酯(图7)。该策略得到非对映异构体73和74,随后利用CO(OMe)₂进行酯交换,分别得到光学纯对映异

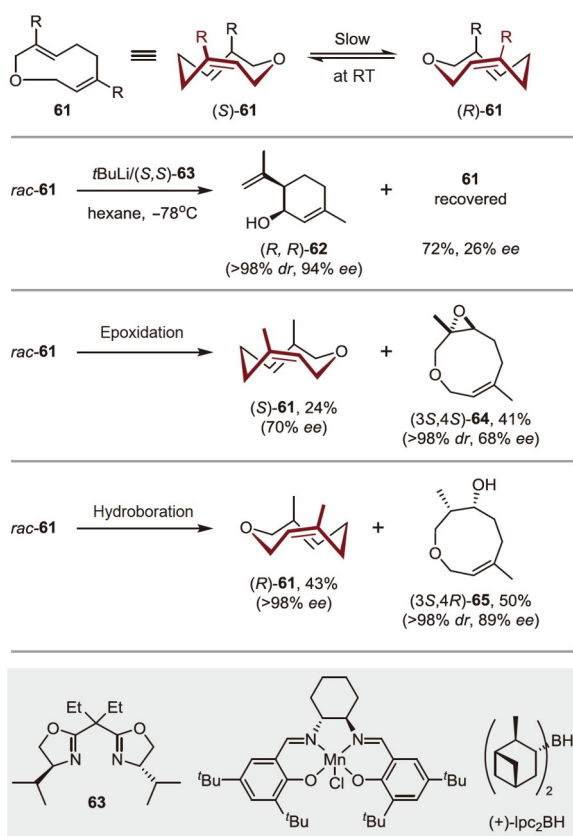


图6 动力学拆分策略构筑平面手性九元环醚化合物
Figure 6 Construction of planar chiral nine membered cyclic ethers by kinetic resolution strategy

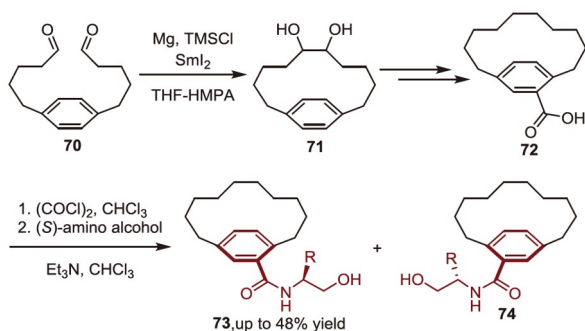


图7 手性氨基醇诱导策略构筑平面手性大环芳酯
Figure 7 Construction of PCM induced by chiral amino alcohol

构体。

金属催化是制备PCM的有效方法。2009年, Suzuki课题组^[57]利用手性亚磺酰基为诱导基团, 并通过环化烯烃复分解反应构筑了平面手性大环化合物(图S14)。在室温条件下, 以二氯甲烷为溶剂, 手性轴向烯烃77发生分子内环化反应, 以高立体选择性、优异产率得到

PCM 78。该反应中, 芳基的亚磺酰基氧与酚羟基之间形成的氢键作用力可以控制芳烯烃的构型翻转, 得到的目标分子可以作为合成其他平面手性大环衍生物的重要中间体。

2010年, Kanda等人^[58]报道了不对称锂化反应策略(图S15), 实现了PCM结构的不对称合成。大环二芳醚79发生锂化反应得到单锂试剂80, 锂试剂80可以进一步发生二次锂化反应得到C₂对称的锂试剂81。随后, 在sparteine手性螯合剂作用下, 芳基锂试剂发生亲核取代反应, 高对映选择性地得到平面手性对环芳烃衍生物82和83。该类PCM结构可用于合成平面手性二茂铁配体。

2.4 酶催化的不对称环化反应策略合成PCM

除上述3类不对称合成PCM的策略外, 酶催化的酰化反应也被成功用于构筑大环面手性化合物。2020年, Gagnon课题组^[59]利用CALB酶催化的环化反应策略, 实现了具有广泛应用价值的平面手性大环化合物的不对称合成(图8)。该策略分为两个过程: (1) 在酶催化下发生分子间的酰化反应得到中间体86; (2) 随后继续发生分子内的酰化反应得到87。中间体86发生分子内酰基化反应, 该反应为动态动力学拆分过程, 存在与酶催化剂构型匹配性问题。其中, 86'与催化剂构型不匹配, 环化速率慢, 86与催化剂构型匹配, 环化速率快, 最终主要得到产物PCM 87。该反应体系适用范围较广, 对不同取代的脂肪二酸都具有较好的对映选择性, 并且含脂肪族取代基的芳香醇、芳基取代基的芳香醇以及胺取代基的芳香醇均具有较好的立体选择性。此外, 该体系还可用于高立体选择性地构筑[13], [14]平面手性大环化合物。

3 总结与展望

平面手性作为重要的结构单元广泛存在于多种活性天然产物和药物分子中, 如机械平面手性轮烷和平面手性大环化合物。这两类结构在分子机器、药物研发及不对称催化等多个领域展示出了重要应用价值。然而, 由于机械平面手性轮烷和平面手性大环化合物的结构复杂性, 合成化学领域对高对映选择性构筑面手性化合物的研究较少, 限制了对其相关应用研究的物质需求。因此, 发展构筑高立体选择性地合成MPCR和PCM化合物的方法具有重要意义。目前合成化学家已发展了手性色谱分离技术、手性源诱导策略、过渡

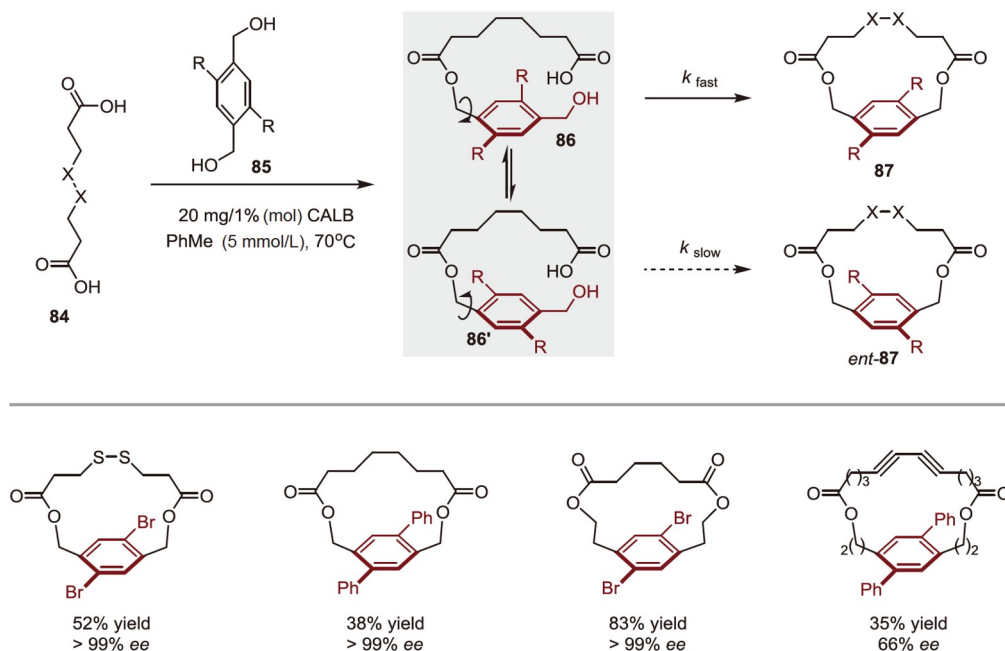


图 8 酶催化的不对称环化反应策略构筑平面手性大环化合物

Figure 8 Construction of PCM by asymmetric cyclization reaction catalyzed by enzyme

金属和酶催化的不对称环化反应等制备光学纯MPCR与PCM两类结构的策略。本文对制备上述两类化合物的方法进行了总结,旨在启发从事相关领域的合成化学家发展更多高效合成MPCR和PCM的新策略,从而为高效构筑机械平面手性轮烷化合物和平面手性大环化合物提供借鉴。总体分析,相对于中心手性和轴手性

两类化合物,制备光学纯面手性结构的方法依然存在着难以立体选择性控制、合成效率低、底物普适性不强及不易大量制备等突出问题,尤其是催化不对称构筑面手性结构的研究相对薄弱,制约了该领域的发展。因此,研究高效构筑MPCR和PCM化合物的新策略非常值得合成化学家关注。

参考文献

- 1 Pasteur L. Sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarization rotatoire. *Ann Chim Phys Sér*, 1848, 24: 442–459
- 2 Gal J. Pasteur and the art of chirality. *Nat Chem*, 2017, 9: 604–605
- 3 Mead C A. Symmetry and Chirality. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 1974
- 4 Huang L, Dai L X. Chemistry and Biology of Chiral Drugs (in Chinese). Beijing: Chemical Industry Press, 2001. 3–7 [黄量, 戴立信. 手性药物的化学与生物学. 北京: 化学工业出版社, 2001. 3–7]
- 5 Waldeck B. Three-dimensional pharmacology, a subject ranging from ignorance to overstatements. *Pharmacol Toxicol*, 2003, 93: 203–210
- 6 Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: The strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1: 753–768
- 7 Burke D, Henderson D J. Chirality: A blueprint for the future. *Br J Anaesth*, 2002, 88: 563–576
- 8 McConathy J, Owens M J. Stereochemistry in drug action. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2003, 5: 70–73
- 9 Eliel E, Wilen S, Mander L. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley and Sons, 1994
- 10 Hassan Z, Spuling E, Knoll D M, et al. Planar chiral [2.2]paracyclophanes: From synthetic curiosity to applications in asymmetric synthesis and materials. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 6947–6963
- 11 Dai L X, Hou X L. Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis. Weinheim: Wiley-VCH, 2010
- 12 Zhang X X, Bradshaw J S, Izatt R M. Enantiomeric recognition of amine compounds by chiral macrocyclic receptors. *Chem Rev*, 1997, 97: 3313–3362

- 13 Rosillo M, Domínguez G, Pérez-Castells J. Chromium arene complexes in organic synthesis. *Chem Soc Rev*, 2007, 36: 1589–1604
- 14 Gao D W, Gu Q, Zheng C, et al. Synthesis of planar chiral ferrocenes via transition-metal-catalyzed direct C–H bond functionalization. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 351–365
- 15 LaPlante S R, Edwards P J, Fader L D, et al. Revealing atropisomer axial chirality in drug discovery. *ChemMedChem*, 2011, 6: 505–513
- 16 Clayden J, Moran W J, Edwards P J, et al. The challenge of atropisomerism in drug discovery. *Angew Chem Int Edit*, 2009, 48: 6398–6401
- 17 Laplante S R, D Fader L, Fandrick K R, et al. Assessing atropisomer axial chirality in drug discovery and development. *J Med Chem*, 2011, 54: 7005–7022
- 18 Jamieson E M G, Modicom F, Goldup S M. Chirality in rotaxanes and catenanes. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 5266–5311
- 19 Tanaka K, Sagae H, Toyoda K, et al. Enantioselective synthesis of planar-chiral metacyclophanes through rhodium-catalyzed alkyne cyclotrimerization. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 1522–1523
- 20 Tomooka K, Iso C, Uehara K, et al. Planar-chiral [7]orthocyclophanes. *Angew Chem Int Edit*, 2012, 51: 10355–10358
- 21 Schill G, Zollenkopf H. Rotaxan-Verbindungen, I. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1969, 721: 53–74
- 22 Nakazono K, Takata T. Mechanical chirality of rotaxanes: Synthesis and function. *Symmetry*, 2020, 12: 144
- 23 Schill G. Catenanes, Rotaxanes and Knots. New York: Academic Press, 1971
- 24 Frisch H L, Wasserman E. Chemical Topology. *J Am Chem Soc*, 1961, 83: 3789–3795
- 25 Beves J E, Blight B A, Campbell C J, et al. Strategies and tactics for the metal-directed synthesis of rotaxanes, knots, catenanes, and higher order links. *Angew Chem Int Edit*, 2011, 50: 9260–9327
- 26 Forgan R S, Sauvage J P, Stoddart J F. Chemical topology: Complex molecular knots, links, and entanglements. *Chem Rev*, 2011, 111: 5434–5464
- 27 Neal E A, Goldup S M. Chemical consequences of mechanical bonding in catenanes and rotaxanes: Isomerism, modification, catalysis and molecular machines for synthesis. *Chem Commun*, 2014, 50: 5128–5142
- 28 Yamamoto C, Okamoto Y, Schmidt T, et al. Enantiomeric resolution of cycloenantiomeric rotaxane, topologically chiral catenane, and pretzel-shaped molecules: Observation of pronounced circular dichroism. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 10547–10548
- 29 Evans N H. Chiral catenanes and rotaxanes: Fundamentals and emerging applications. *Chem Eur J*, 2018, 24: 3101–3112
- 30 Cakmak Y, Erbas-Cakmak S, Leigh D A. Asymmetric catalysis with a mechanically point-chiral rotaxane. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 1749–1751
- 31 Dommaschk M, Echavarren J, Leigh D A, et al. Dynamic control of chiral space through local symmetry breaking in a rotaxane organocatalyst. *Angew Chem Int Edit*, 2019, 58: 14955–14958
- 32 Blomquist A T, Liu L H, Bohrer J C. Many-membered carbon rings. VI. Unsaturated nine-membered cyclic hydrocarbons. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 3643–3647
- 33 Marshall J A. *Trans*-cycloalkenes and [*a.b*]betweenanenes, molecular jump ropes and double bond sandwiches. *Acc Chem Res*, 1980, 13: 213–218
- 34 Nakazaki M, Yamamoto K, Naemura K. Stereochemistry of twisted double-bond systems. *Top Curr Chem*, 1984, 126: 1–25
- 35 Wharton P S, Johnson D W. Cope-related system. *Trans,trans*-1,5-cyclodecadiene and *trans*-1,2-divinylcyclohexane. *J Org Chem*, 1973, 38: 4117–4121
- 36 Gauvreau D, Barriault L. Conservation of the planar chiral information in the tandem oxy-cope/ene reaction. *J Org Chem*, 2005, 70: 1382–1388
- 37 Toyota M, Yoshida T, Kan Y, et al. (+)-Cavicularin: A novel optically active cyclic bibenzyl-dihydrophenanthrene derivative from the liverwort *Cavicularia densa* Steph. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 4745–4748
- 38 Smith A B, Adams C M, Kozmin S A, et al. Total synthesis of (–)-cyclindrocyclophanes A and F exploiting the reversible nature of the Olefin cross metathesis reaction. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5925–5937
- 39 Marsault E, Peterson M L. Practical Medicinal Chemistry with Macrocycles: Design, Synthesis, and Case Studies. Hoboken: John Wiley & Sons, 2017
- 40 Gaedke M, Witte F, Anhäuser J, et al. Chiroptical inversion of a planar chiral redox-switchable rotaxane. *Chem Sci*, 2019, 10: 10003–10009
- 41 Makita Y, Kihara N, Nakakoji N, et al. Catalytic asymmetric synthesis and optical resolution of planar chiral rotaxane. *Chem Lett*, 2007, 36: 162–163
- 42 Imayoshi A, Lakshmi B V, Ueda Y, et al. Enantioselective preparation of mechanically planar chiral rotaxanes by kinetic resolution strategy. *Nat Commun*, 2021, 12: 1–7
- 43 Bordoli R J, Goldup S M. An efficient approach to mechanically planar chiral rotaxanes. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4817–4820
- 44 Jinks M A, de Juan A, Denis M, et al. Stereoselective synthesis of mechanically planar chiral rotaxanes. *Angew Chem Int Edit*, 2018, 57: 14806–14810
- 45 Heard A W, Goldup S M. Synthesis of a mechanically planar chiral rotaxane ligand for enantioselective catalysis. *Chem*, 2020, 6: 994–1006
- 46 Denis M, Lewis J E M, Modicom F, et al. An auxiliary approach for the stereoselective synthesis of topologically chiral catenanes. *Chem*, 2019, 5: 1512–1520
- 47 Pairault N, Bessaguet A, Barat R, et al. Diastereoselective synthesis of [1]rotaxanes via an active metal template strategy. *Chem Sci*, 2021, 12:

2521–2526

- 48 Tian C, Fielden S D P, Pérez-Saavedra B, et al. Single-step enantioselective synthesis of mechanically planar chiral [2]rotaxanes using a chiral leaving group strategy. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 9803–9808
- 49 de Juan A, Lozano D, Heard A W, et al. A chiral interlocking auxiliary strategy for the synthesis of mechanically planar chiral rotaxanes. *Nat Chem*, 2022, 14: 179–187
- 50 Tanaka K, Hori T, Osaka T, et al. Rhodium-catalyzed reactions of dithiols and 1,4-bis(bromomethyl)benzenes leading to enantioenriched dithiaparacyclophanes. *Org Lett*, 2007, 9: 4881–4884
- 51 Araki T, Noguchi K, Tanaka K. Enantioselective synthesis of planar-chiral carba-paracyclophanes: Rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of cyclic diynes with terminal monoynes. *Angew Chem Int Edit*, 2013, 125: 5727–5731
- 52 Kanda K, Koike T, Endo K, et al. The first asymmetric Sonogashira coupling for the enantioselective generation of planar chirality in paracyclophanes. *Chem Commun*, 2009, 14: 1870–1872
- 53 Igawa K, Ichikawa N, Ano Y, et al. Catalytic enantioselective synthesis of planar-chiral cyclic amides based on a Pd-catalyzed asymmetric allylic substitution reaction. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 7294–7297
- 54 Tomooka K, Komine N, Fujiki D, et al. Planar chiral cyclic ether: Asymmetric resolution and chirality transformation. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12182–12183
- 55 Akagawa K, Higuchi J, Yoshikawa I, et al. Kinetic resolution of ansa cyclophanes by peptide-catalyzed aldol/retro-aldol reactions. *Eur J Org Chem*, 2018, 38: 5278–5281
- 56 Ueda T, Kanomata N, Machida H. Synthesis of planar-chiral paracyclophanes via samarium(II)-catalyzed intramolecular pinacol coupling. *Org Lett*, 2005, 7: 2365–2368
- 57 Mori K, Ohmori K, Suzuki K. Hydrogen-bond control in axially chiral styrenes: Selective synthesis of enantiomerically pure C_2 -symmetric paracyclophanes. *Angew Chem Int Edit*, 2009, 121: 5748–5751
- 58 Kanda K, Endo K, Shibata T. Enantioselective synthesis of planar-chiral 1, n -dioxo[n]paracyclophanes via catalytic asymmetric *ortho*-lithiation. *Org Lett*, 2010, 12: 1980–1983
- 59 Gagnon C, Godin É, Minozzi C, et al. Biocatalytic synthesis of planar chiral macrocycles. *Science*, 2020, 367: 917–921

补充材料

- 图S1 [3+2]环化反应/手性拆分策略制备MPCR
 图S2 PPY催化的不对称酰基化反应策略构筑MPCR
 图S3 手性氨基酸衍生物诱导策略制备MPCR
 图S4 手性源诱导策略制备MPCR及在不对称环丙烷化反应中的应用
 图S5 手性源诱导策略制备MPCT
 图S6 手性源诱导策略制备平面手性[1]轮烷
 图S7 金鸡纳碱衍生物诱导策略构建MPCR
 图S8 手性氨基酸衍生物诱导策略高效制备MPCR
 图S9 Rh催化的不对称环化反应策略构筑平面手性二硫杂类大环芳烃
 图S10 Rh催化的[2+2+2]环加成反应策略不对称构筑平面手性对环芳烷
 图S11 Pd催化的Sonogashira偶联反应构筑平面手性大环芳烃
 图S12 Pd催化的不对称烯丙基取代反应构筑平面手性大环酰胺
 图S13 肽催化的动力学拆分策略构筑平面手性大环化合物
 图S14 环化烯烃复分解反应构筑平面手性大环化合物
 图S15 手性锂诱导策略构筑PCM

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “光学纯机械面手性轮烷及面手性大环化合物合成研究进展”

Progress on synthesis of optically pure mechanical planar chiral rotaxanes and planar chiral macrocycle molecules

Jiayan Li, Donglan Huang, Qiuhui Fang & Changgui Zhao*

Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

* Corresponding author, E-mail: cgzhao@bnu.edu.cn

Chirality has become one of the central research topics in the organic synthetic community. Chiral molecules are classified into four categories according to the chiral element, which are point, axial, planar, and helical chirality. Earlier research primarily focused on point chirality, while other stereogenic elements have received considerably less attention until recently. Planar chirality represents an important core structure and finds wide presence in numerous naturally occurring molecules with diverse biological activities. These scaffolds are also encountered among drug candidates and small-molecule screening libraries. Over the past few decades, the molecules containing planar chirality have attracted considerable attention in both medicinal and chemical communities. Among them, mechanical planar chiral rotaxanes (MPCR) and planar chiral macrocycles (PCM) are of particular concerns. Rotaxanes, which consists of a macrocyclic and a linear axis with bulky groups, was first postulated by Gottfried Schill and Hubertus Zollenkopf in 1971, while enantiomerically pure MPCR was first prepared by resolution of racemic cycloenantiomeric rotaxane by Vögtle until 1997. MPCR exhibited a range of applications such as molecular machine, molecular switch, molecular recognition, drug release and asymmetric catalysis. On the other hand, Blomquist suggested that *trans*-cycloalkenes have an inherent chirality. Since then, medium-sized and macrocyclic cycloalkanes with stable planar chirality have aroused much interest in synthetic chemistry. PCM motif widely exists in natural products with diverse biological activities, such as cavicularin and cyclindrocyclophane. These natural products exhibit strong activity against human oral epidermal cancer cells and colon cancer cell lines. In addition, PCM motif is also present in drug candidates. Loratinib containing a PCM unit has been used as tyrosine kinase (ALK) inhibitor for the treatment of ALK positive metastatic non-small cell lung cancer. Thus, the development of new strategies for the preparation of MPCR and PCM molecules has been regarded as an important topic in synthetic organic chemistry. However, due to the structural complexity, the synthesis of enantiomerically pure MPCR and PCM is remaining a formidable challenge at present. The preparation of optically pure MPCR and PCM compounds mainly relied on the separation of enantiomers from racemic mixtures by preparative chiral stationary phase HPLC, chiral pools, chiral auxiliaries and asymmetric cyclization strategy catalyzed by transition metal or enzyme. The current review highlights the recent progresses for the access to enantiomerically pure molecules containing MPCR and PCM units. We start by discussing the synthesis of MPCR, of which covers the synthesis of MPCR by chiral stationary-phase HPLC separation, enantioselective kinetic resolution a racemic mixture or chiral auxiliaries. While section II presents the access to optically enriched PCM by relying on the approaches including transition metal catalysis, chiral auxiliaries and asymmetric cyclization. Nevertheless, whereas progresses have been made, low efficiency and enantioselectivity of current approaches as well as the use of stoichiometric chiral auxiliary limited the access to the large-scale synthesis of these intriguing molecules. Overall, the synthesis of the planar chiral compounds using asymmetric catalysis strategy is still underdeveloped. It is still highly imperative to establish new approaches for asymmetric construction of MPCR and PCM scaffolds. The aim of this review is to provide an overview of this area and inform researchers to turn their attention to develop more new asymmetric processes for the synthesis of MPCR and PCM compounds.

mechanical planar chiral rotaxanes, planar chiral macrocycles, planar chiral compounds, planar hiralitydoi: [10.1360/TB-2021-1324](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1324)