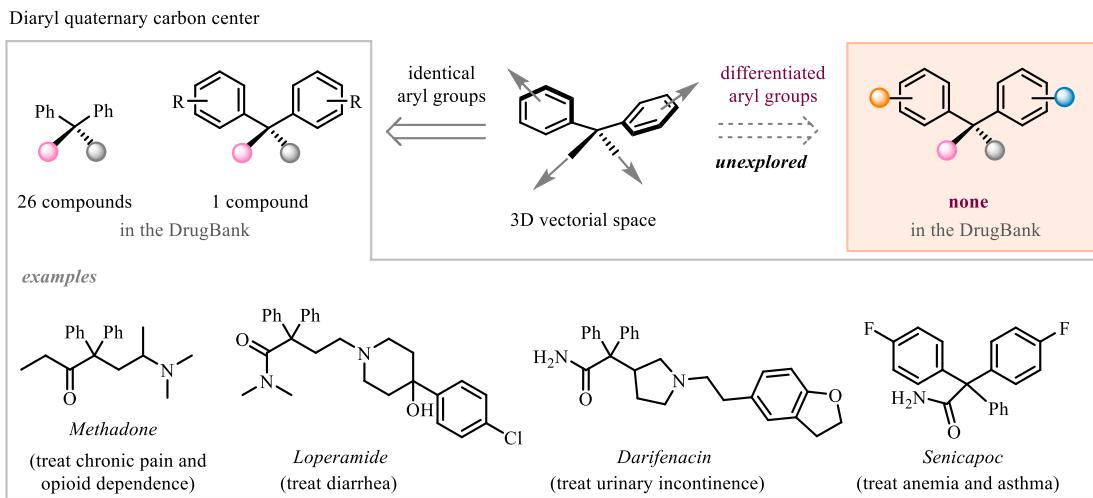


手性膦氨基酸配体远程去对称化构建非环季碳手性

众所周知，分子性质和功能的复杂性往往来源于其核心骨架和外围取代基的立体化学，而引入季碳中心成为设计具有三维（3D）化学空间的功能材料和生物活性分子的基本方法。在药物研究中，仲碳或叔碳的季碳化主要通过用甲基取代氢原子来进；相比之下，以季碳原子为中心的核心骨架的应用很少，尤其是在药物研究的早期阶段。

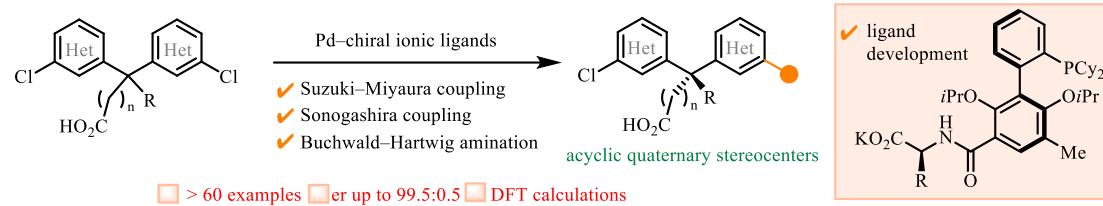
因此，构建带有双芳基模块的季碳中心分子支架变得尤其重要（图），首先，四面体骨架的四个顶点保证了3D分子形状，其次，两个芳基的交叉偶联反应很容易获得结构多样性。尽管许多实验、研究和批准的药物分子具有带有两个相同芳基（主要是苯基）的季碳，但带有两个不同芳基的大量立体生成季碳仍未开发。



新加坡国立大学（NUS）化学系朱烨课题组长期致力于开发基于离子键相互作用的手性膦配体。首先，通过钯催化的铃木—宫浦（Suzuki–Miyaura）偶联反应，可对含有季碳中心的前手性底物进行远程催化去对称化（*J. Am. Chem. Soc.*, 2022, 144, 123–129.）。其次，该催化体系扩展并成功应用于机械平面手性：手性阴离子膦配体通过离子键与轮烷中轴分子相结合，随后通过铃木—宫浦偶联

反应对具有 C₂v 对称性的大环进行去对称化来获得手性富集的 MPC 轮烷 (*Chem*, 2022, 8, 2843-2855)。近期，朱烨课题组又成功开发了一系列基于天然氨基酸的手性阴离子膦配体，并将其成功应用于去对称 Suzuki–Miyaura、Sonogashira 和 Buchwald–Hartwig 偶联反应构建含有双芳基模块的非环季碳与叔碳手性化合物。

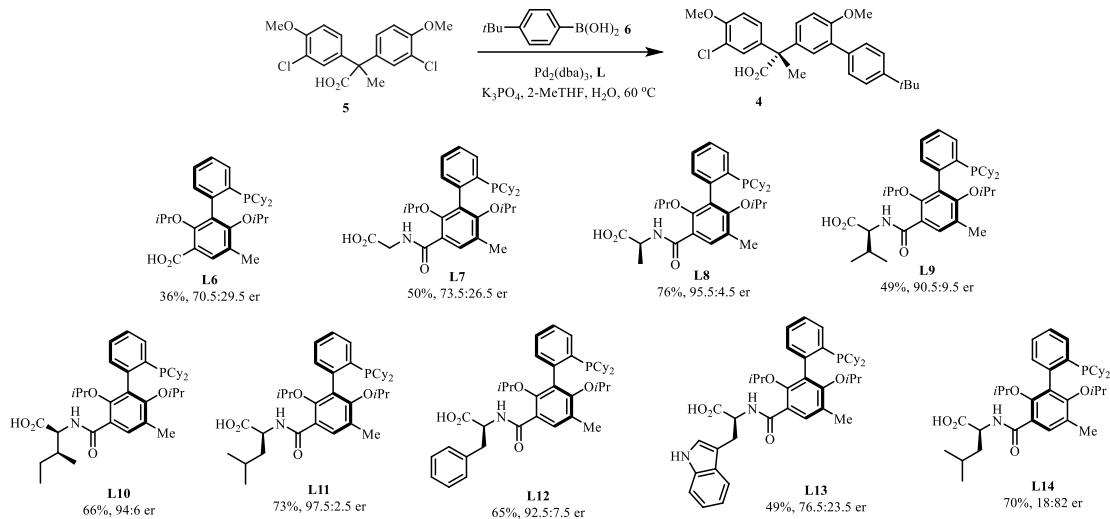
Pd-catalyzed remote desymmetrization



其中，通过实验和计算研究进一步阐明离子立体控制的基本模式，揭示了去对称化过程中配体的酰胺基和末端羧酸盐产生的静电相互作用。

反应探究

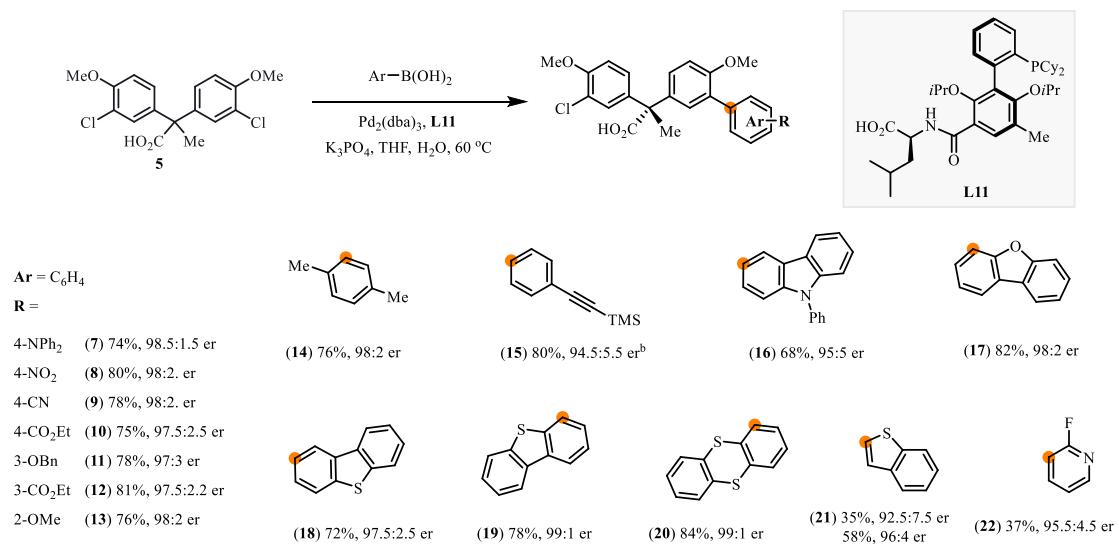
根据前期该课题组（手性阴离子型膦配体通过离子键作用对底物进行诱导，从而通过铃木—宫浦偶联反应构建轴手性）工作 (*Chem Catalysis* 2023, 3, 100523.)，合成了一系列含有天然氨基酸（例如：甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸等）的阴离子手性膦配体。根据不同膦氨基酸手性配体的结果：作者发现以亮氨酸 **L11** 为基础的手性膦配体可以带来非常高的产率以及对映选择性；同时，增大氨基酸的空间位阻（异亮氨酸 **L10**、缬氨酸 **L9**）并没有使得对映选择性有明显提高，但是，使用色氨酸 **L13** 时对映选择性却显著下降，可能是由于吲哚的氢键效应导致；最后，作者通过比较不同构型的手性膦配体，得出对于对映选择性起到决定性作用的是膦配体的构型的结论。因此，作者最终选择亮氨酸手性膦配体、磷酸钾水溶液以及 2 甲基四氢呋喃的体系来进行反应探究。



底物拓展

A、芳基硼酸的广谱性进行探究

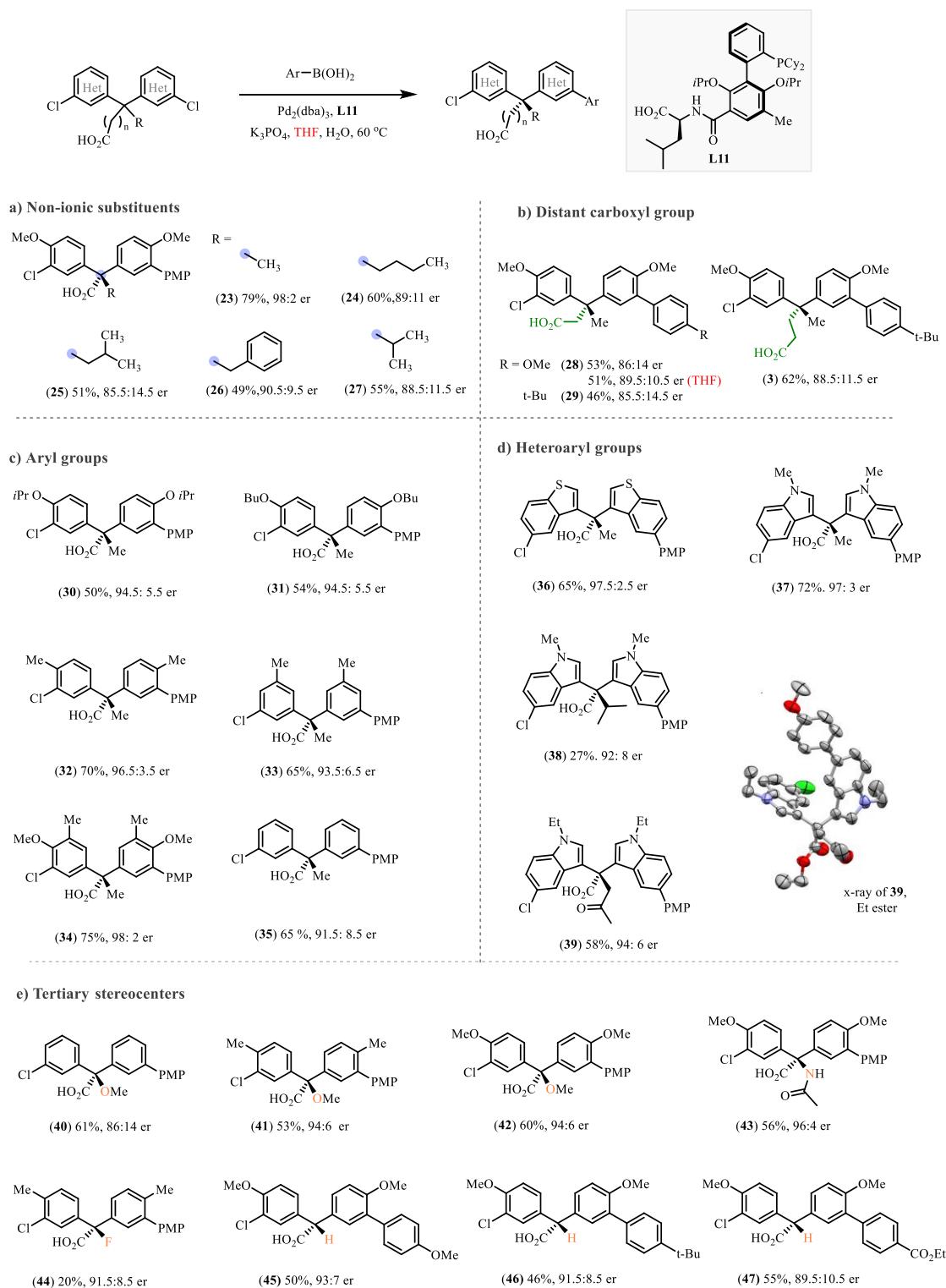
富电子、缺电子和中性电子的官能团都具有良好的耐受性。同时，不同取代基的位置（对位、间位、邻位）对反应性和对映选择性影响不大。通常用于 π -共轭材料中的各种多环杂芳基（咔唑、二苯并呋喃、二苯并噻吩和噻蒽）可以得到高对映选择性的去对称 Suzuki-Miyaura 反应产物。



此外，包括苯并噻吩和氟吡啶在内的杂芳基硼酸也可以提供高对映选择性的偶联产物。当使用 3.6 eq. 的苯并噻吩硼酸进行反应时，获得了产率增加（58%）和对映纯度提高（96:4 er）的化合物(21)，以及少量的双偶联产物。二次偶联中

的动力学分辨率提高了初级产物的对映纯度.

B、前手性结构的多样性

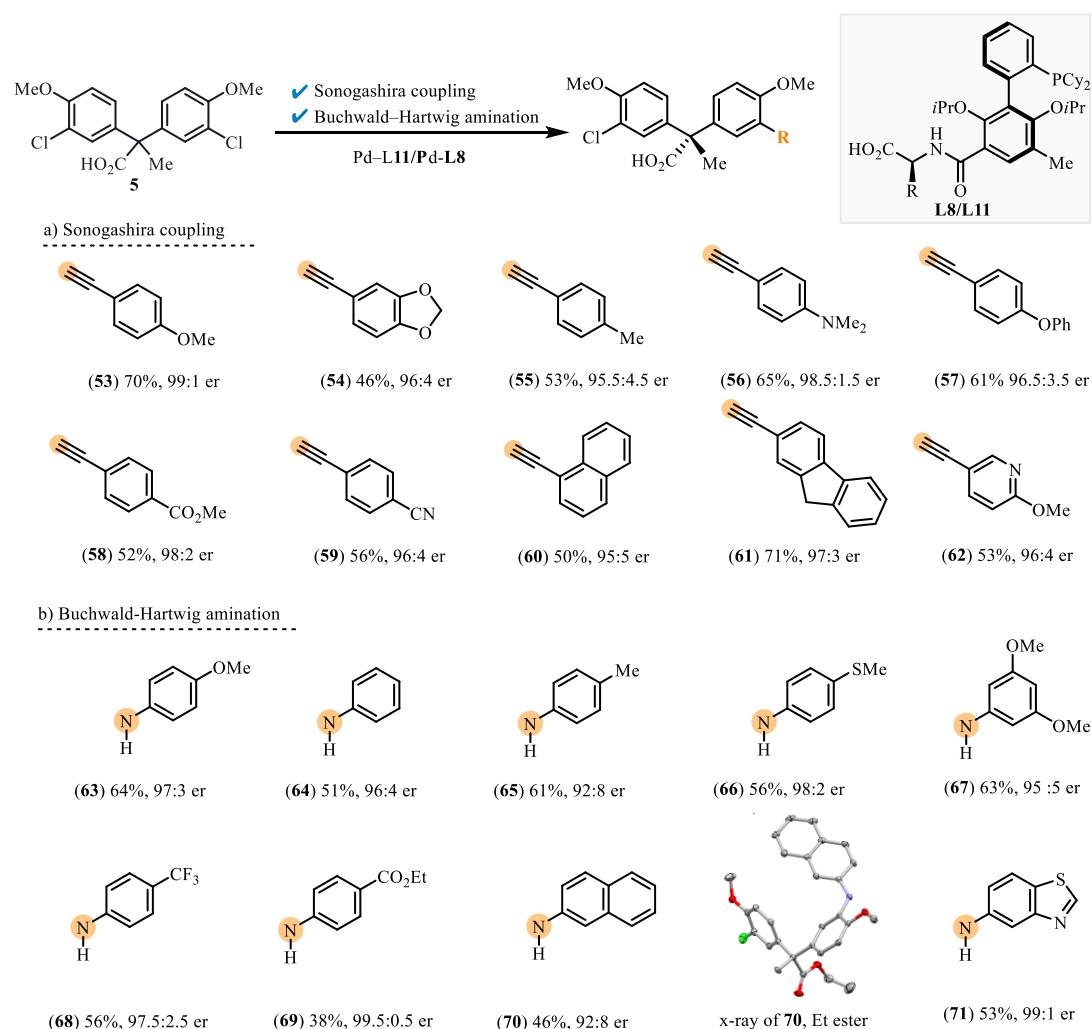


随后，作者设计了不同结构的前手性化合物，均能得到去对称化后的高对映选择性产物，例如：空间位阻不同的非离子取代基、不同长度的离子取代基以及

不同取代基的双芳基化合物。双(吲哚)基甲基结构在海洋生物中广泛存在并且具有很好的生物活性，作者也设计了不同空间的双(吲哚)基甲基结构并取得了不错的结果。最后，作者通过去对称化可以得到含有杂原子(氧、氮、氟)手性叔碳化合物。

C、去对称 Sonogashira 和 Buchwald–Hartwig 偶联反应

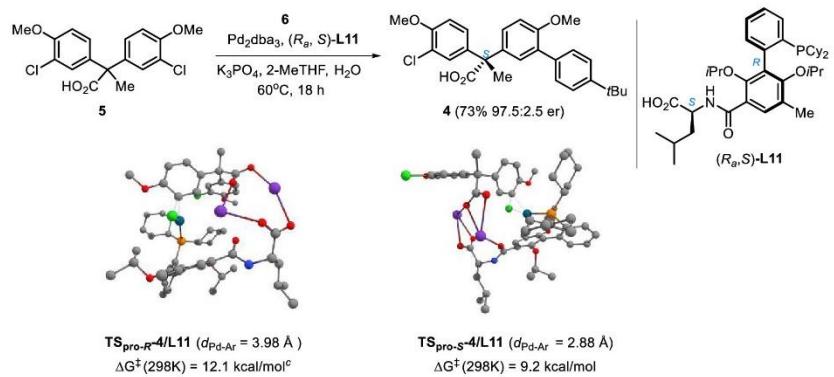
Sonogashira 反应和 Buchwald–Hartwig 胺化以及 Suzuki–Miyaura 反应是制药过程中最常用的化学转化方式。



不论 Sonogashira 反应还是 Buchwald–Hartwig 胺化，二者都可以很好地兼容富电子以及缺电子的反应物并且得到良好的立体控制季碳结果。此外，萘基乙炔基、芴基乙炔基、吡啶基乙炔基和萘基胺同样可以能得到高对映选择性产物。

DFT 计算

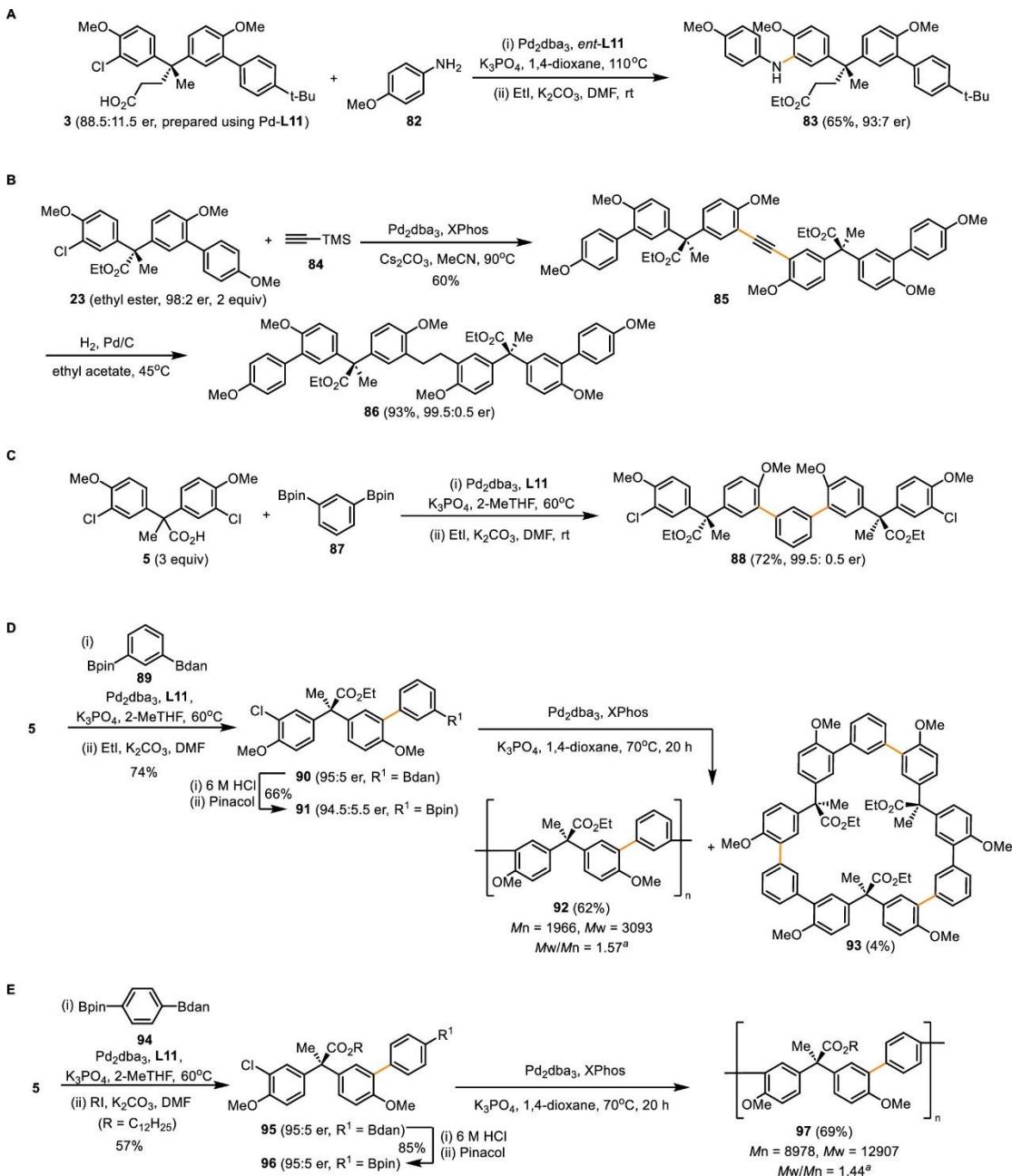
为了更深入探究产物的构型，该团队与 **Vincent Gandon** 教授课题组合作。对非对映体过渡态的吉布斯自由能基于氧化加成过程的 DFT 计算进行评估，计算研究表明使用 Pd-(Ra, S)-L11 的非环状化合物 **5** 的不对称性，根据催化剂的选择性 ($\Delta\Delta G^\ddagger_{298}=2.9 \text{ kcal/mol}$) 有利于 *S* 产物的形成，这与实验观察结果一致。



更重要的是，过渡状态 TS_{pro-S-4/L11} 显示酰胺可以通过一个钾离子额外参与与羰基配位。这一特性能够解释短的 $d_{\text{Pd-Ar}}$ (2.88\AA) 过渡状态 TS_{pro-S-4/L11}。相反，酰胺在 TS_{pro-R-4/L11} 中，羰基不通过离子偶极相互作用与钾离子结合，其中 $d_{\text{Pd-Ar}}$ 更长 (3.98\AA)。使用 Pd-L11 作为催化剂时，末端羧酸盐和酰胺基团这种协同静电效应，有助于在去对称化过程中实现有效的立体控制。

应用

该作者的去对称化策略能够快速构建 3D 结构并且在空间远端位置进行官能团化。不对称产物 **3** 在(Ra)对映体催化剂（即 Pd-(Sa, R)-L11）条件下，通过 Buchwald–Hartwig 胺化得到对映纯度更高的双官能化产物 **83**（图 A）。**3** 的对映体动力学拆分可解释 **83** 更高的对映纯度。此外，不对称产物的 Sonogashira 偶联 **23** 使用 TMS 乙炔作为乙炔替代物得到高对映选择性的二聚产物 **85**，它们是二聚体的手性类似物先前用于晶体工程的二芳基甲烷化合物（图 B）。



通过双频那醇酯对对称的二芳基甲基羧酸 **5** 进行去对称化可以得到高对映选择性的二聚双酚衍生物（图 C）。此外，使用不同位置硼取代的芳基 Bpin 进行去对称化反应可以得到不同类型的 AB 型单体，随后可以转化为相应的低聚物（图 D、E）。有趣的是含有三个间三联苯单元的大环（**93**）在低聚反应中也可以分离到。

小结

综上所述，作者开发了一类新的膦氨基酸配体，它们在实现一系列远程去对

称化交叉偶联方面具有强大的能力，可以获得有价值的高对映选择性的季碳中心。此外，三个众所周知的交叉偶联反应（Suzuki–Miyaura、Sonogashira 和 Buchwald–Hartwig）能够顺利有效地进行，同时产生非常广泛的不同构型的手性二芳基结构。远程去对称化的成功的关键因素是底物、配体和金属阳离子之间的静电吸引相互作用。同时，机理研究表明，这种复杂的离子体系也提供了动力学拆分的关键信息，通过随后的交叉偶联可以提供更高的对映选择性。合成有价值的高对映选择性的二芳基低聚物可反应更加多样化。

该工作近期发表在 *Journal of the American Chemical Society* 上，文章第一作者为新加坡国立大学的魏军强博士。

Amino Acid-Derived Ionic Chiral Catalysts Enable Desymmetrizing Cross-Coupling to Remote Acyclic Quaternary Stereocenters

J. Am. Chem. Soc. **2023**, DOI: [10.1021/jacs.3c04877](https://doi.org/10.1021/jacs.3c04877)