

通过离子催化剂控制的交叉偶联产生固有手性空腔分子

Ivan Keng Wee On, Ye Zhu

背景介绍

固有手性是化学领域中一个独特的手性元素。最近，固有手性化合物的合成引起了化学家们的极大兴趣与重视，并且已经开发了几种的催化系统来获取这些化合物。手性空腔分子在分子识别和主体-客体化学领域中已成为一种常用的骨架。然而，由于当前不对称方法的局限性，其作为具有立体化学的人工合成的蛋白受体/酶模拟物的应用受到了非常阻碍。尽管最近化学家在不对称催化上取得了进展，但手性空腔分子的化学空间仍然受到反应种类的限制，并且实现这种大环后合成功能化的不对称反应还无法实现。此外，合成 ABCD 取代的固有手性空腔分子是不切实际的，理论产率为 0.8%，且需要手性分离。

来自新加坡国立大学（NUS）的朱烨教授团队成功地应用了自行设计的阴离子双功能膦-钯催化剂实现了合成远端季碳中心（*J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 123. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 16796.）、远端轴手性化合物（*Chem Catalysis* **2023**, *3*, 100523.）和机械平面轮烷（*Chem* **2022**, *8*, 2843.）。在这项工作中，课题小组设想离子诱导策略将有助于产生固有手性空腔分子，从而实现对于区域选择性和立体选择性的有效控制。

通过对配体和反应条件的筛选，课题小组发现 **L1** 可以通过离子配体-底物相互作用有效区分前手性氯化物，而 **L2** 则选择性地针对远离羧酸盐基团的氯化物。基于这些发现，课题小组对这个非常具有挑战性的反应进行了进一步的研究，最终实现通过三步偶联反应来合成具有高立体化学纯度的固有手性空腔分子（图 1）。

反应设计

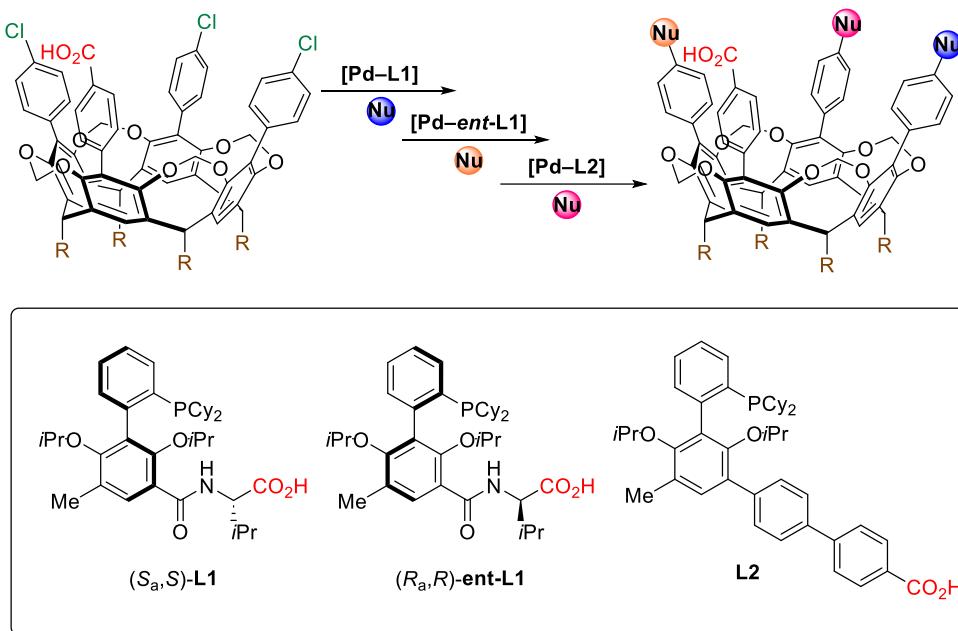


图 1

反应兼容性和绝对构型的判定

经过进一步的实验，课题小组发现的催化体系表现出良好的底物范围耐受性。**Pd-L1** 和 **Pd-L2** 能够转化几种具有不同烷基“腿”的前手性空腔分子(**1-3**)。此外，通过单晶 X 射线衍射分析，明确确定了化合物 **3** 的绝对构型（图 2，上）。

此外，这些催化剂能够通过去对称化 Suzuki-Miyaura (**4,5,8**)、Buchwald-Hartwig (**6**) 和 Sonogashira (**7**) 偶联反应，以可接受的产率和不降低立体选择性的前提下，获得富含对映异构体的空腔分子。这些催化剂能够耐受路易斯碱性官能团，且几乎不发生钝化作用；羟基(**4, 5**)、苯胺(**6**) 和 酰胺(**8**) 均与转化过程兼容，强路易斯碱基团也没有干扰离子配体-底物相互作用。最后，氨基酸可以在不发生外消旋化的情况下结合到空腔分子上(**8**)（图 2，下）。

反应兼容性

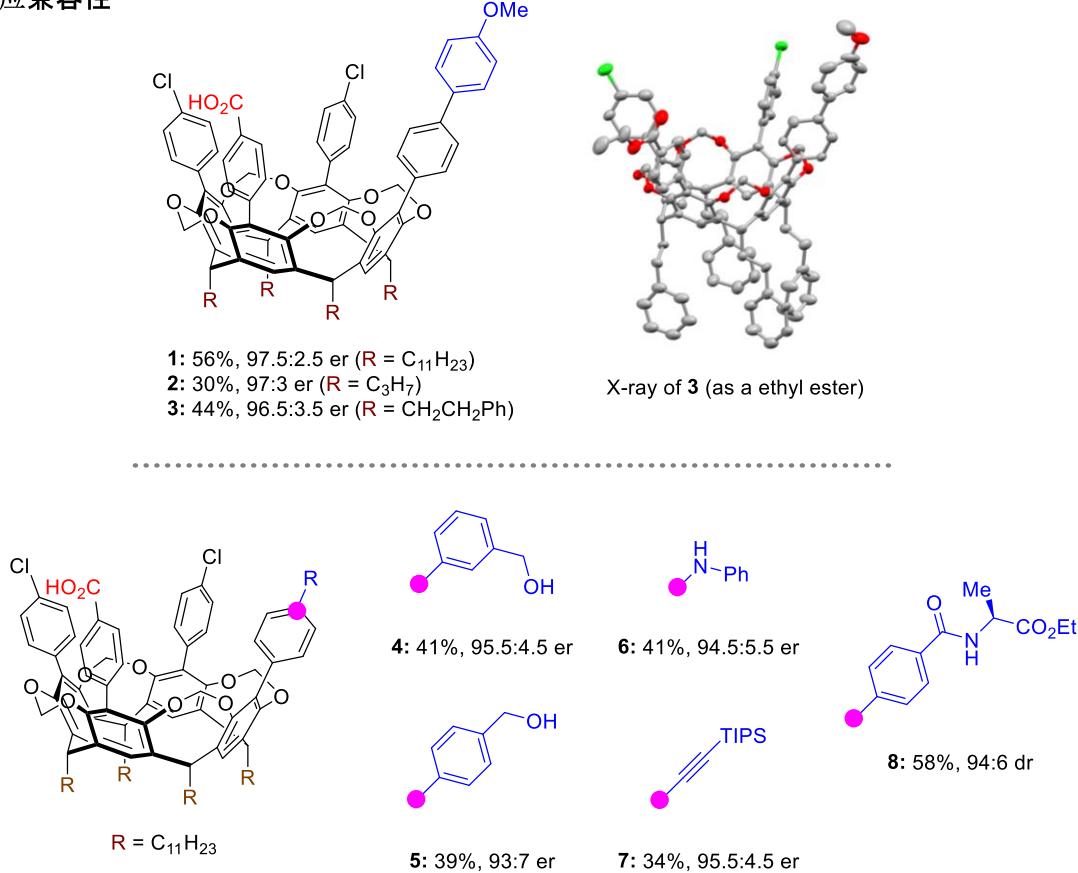


图 2

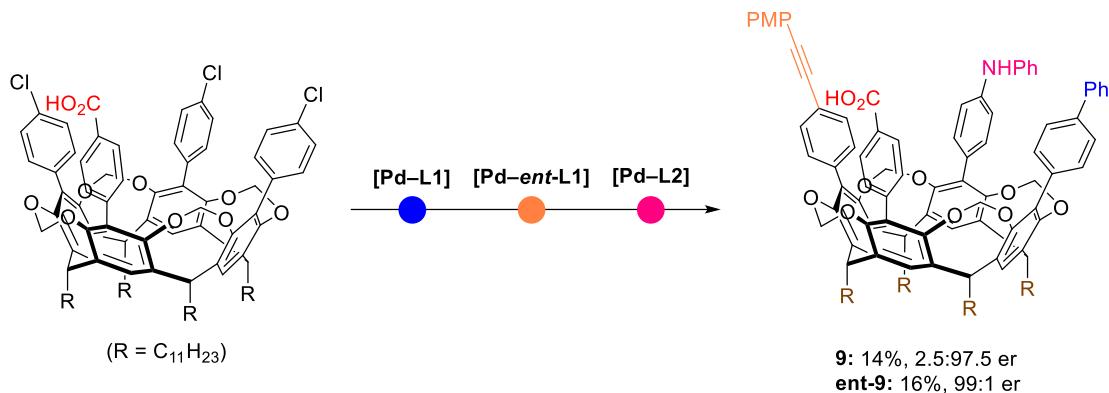
产物应用

为了展示合成实用性，课题小组证明了通过 **L1**、**ent-L1** 和 **L2** 的分级功能化，该催化剂可以制备 **ABCD** 型的手性空腔分子。例如，我们通过三步反应序列获得了几乎纯对映体的空腔分子 **9**，总产率为 14%，显著的比前面提到的理论 0.8% 产率的高。而且，通过改变配体的顺序，还可以获得 **9** 的相对映异构体，丰富了扩大此类空腔分子的化学空间和可能性（图三，A）。

接下来，纯对映体半笼状物 **10** 可以通过 EDC 和 DMAP 在 DCM 中的酯二聚化反应制备。课题组观察了化合物 **10** 可以作为 **G1** 对映体识别的手性主体。滴定实验表明，**10** 与(S)-**G1** 的结合强于(R)-**G1**，达到了不错的对映选择性 $K(S)/K(R) \approx 10$ （在 d-苯中）。值得注意的是，**10@G1** 的手

性识别不依赖于氢键等“强”非共价相互作用，而是由于其形状互补性。我们设想这可以作为未来主客系统和人工受体研究的基础（图三，B）。

A. 构建ABCD类手性空腔体



B. 主体-客体手性识别

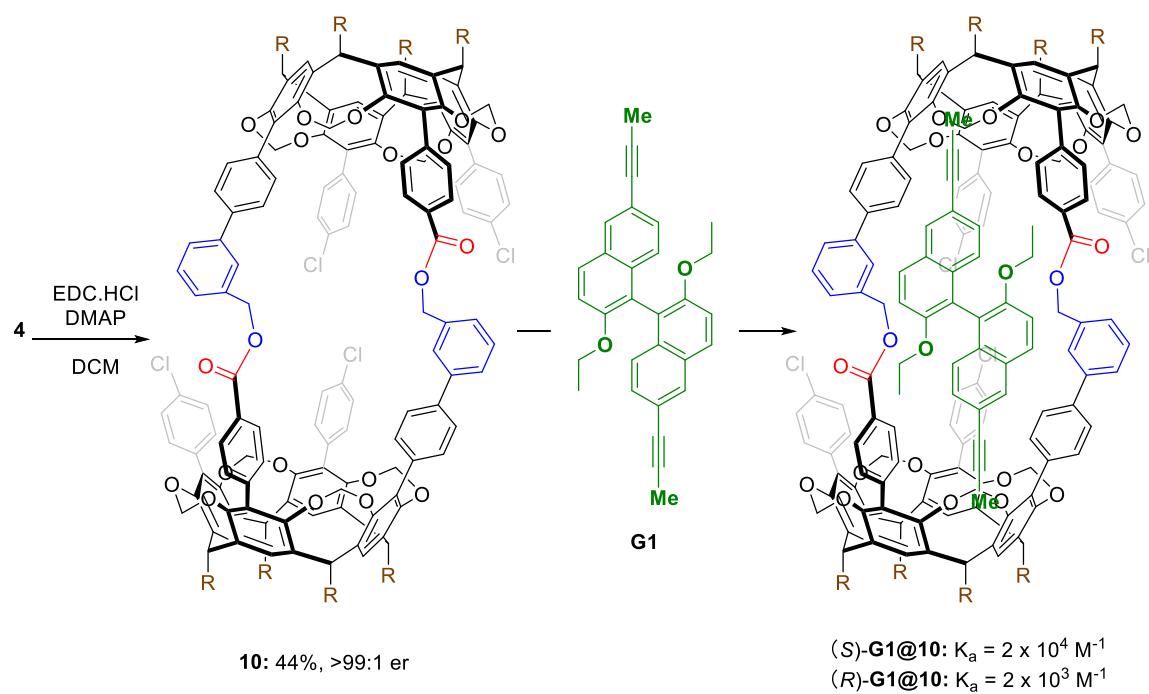


图 3

理论计算

为了理解立体诱导机制以及离子相互作用在该催化系统中的作用，我们进行了计算研究。先前已经显示，钯偶联的去对称化反应的立体决定步骤在于氧化加成。对优选 (pro-S) 和非优选 (pro-R) 对映体过渡态的计算结果表明，优选的过渡态稳定了 1.17 kcal/mol。

进一步分析表明，离子相互作用不仅仅是将钯引导到所需的氯化物基团，还为氧化加成过渡态提供了额外的稳定性。计算表明，催化剂和底物形成了一个二聚“醋酸铯”离子簇，该簇施加了一个稳定的外部电场，稳定了氯化物在氧化加成步骤中形成的偶极。换句话说，离子基团和反应位点的位置在整体立体诱导中起着关键作用 (图四)。

理论计算

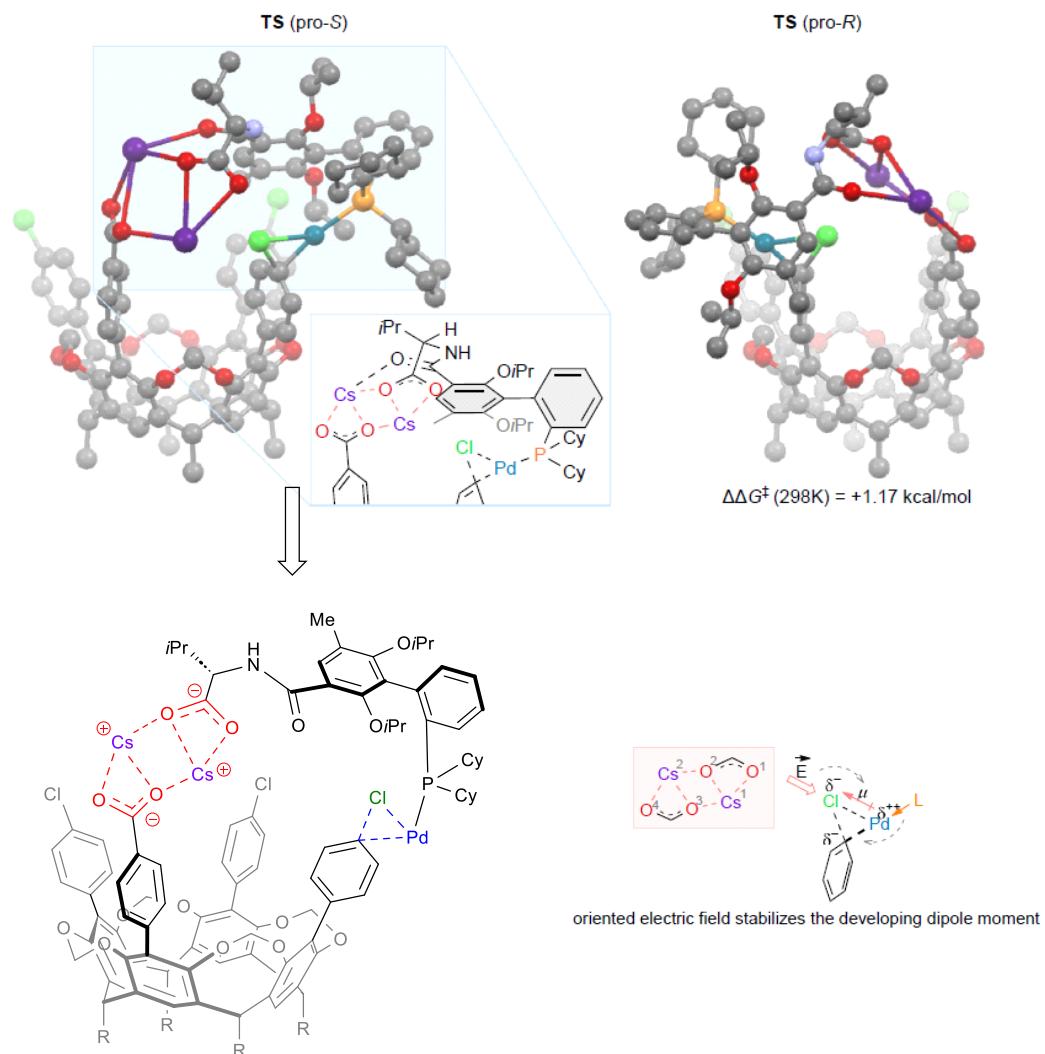


图 4

小结

作者开发了一种去对称化钯交叉偶联方法，有效地提供了富含对映体的固有手性空腔分子。该催化剂具有广泛的底物范围耐受性，并且能以更高的产率和良好的对映选择性合成难得的 ABCD 型空腔分子。作者预段所制备的空腔分子将在人工受体和合成酶的开发有极大的作用。最后，计算研究意外地揭示了离子配体-底物相互作用在立体决定的氧化加成步骤中的额外稳定作用。这一成果发表在 2024 年十一月出版的 **Chem** 上。

参考文献

1. Mingfeng Li, Clement Kim Soon Ho, Ivan Keng Wee On, Vincent Gandon, and Ye Zhu "Inherently chiral resorcinarene cavitands through ionic catalyst-controlled cross-coupling" *Chem* 2024, 10, 3323–3341. DOI:10.1016/j.chempr.2024.06.012
2. Junqiang Wei, Vincent Gandon, and Ye Zhu "Amino Acid-Derived Ionic Chiral Catalysts Enable Desymmetrizing Cross-Coupling to Remote Acyclic Quaternary Stereocenters" *J. Am. Chem. Soc.* 2023, 145, 16796–16811.
3. Ivan Keng Wee On, Wenyang Hong, and Ye Zhu "Crossing the ortho-hurdle: Ionic stereocontrol enables atroposelective Suzuki–Miyaura coupling" *Chem Catalysis* 2023, 3, 100523.
4. Ivan Keng Wee On, Wenyang Hong, and Ye Zhu "Remote control over both site-selectivity and atroposelectivity of Suzuki–Miyaura coupling through distal ionic interactions" *Tetrahedron Letters* 2023, 119, 154408.
5. Mingfeng Li, Xiu Li Chia, Chong Tian and Ye Zhu "Mechanically planar chiral rotaxanes through catalytic desymmetrization" *Chem* 2022, 8, 2843–2855.
6. Yazhou Lou, Junqiang Wei, Mingfeng Li, and Ye Zhu "Distal Ionic Substrate–Catalyst Interactions Enable Long-Range Stereocontrol: Access to Remote Quaternary Stereocenters through a Desymmetrizing Suzuki–Miyaura Reaction" *Journal of the American Chemical Society* 2022, 144, 123–129.