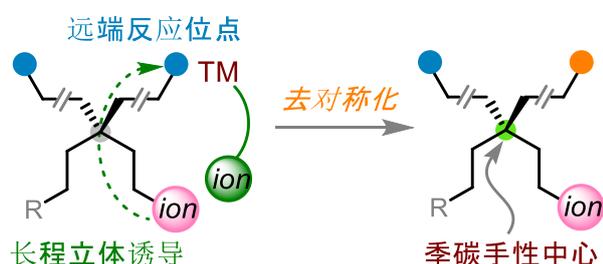


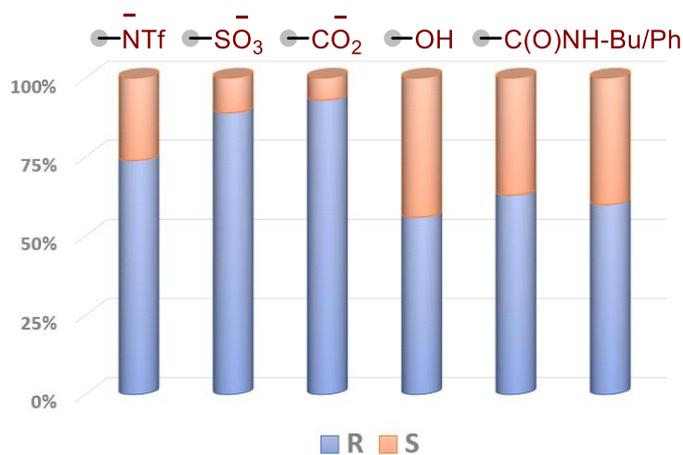
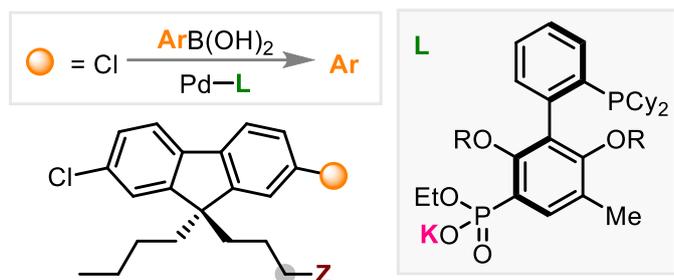
离子作用实现长程立体诱导—远程去对称化构建季碳手性中心

许多药物、天然产物及功能材料分子的三维空间结构取决于其核心位置的全碳季碳手性中心，而如何构建此类手性中心一直是不对称催化合成领域中非常有挑战性的课题。近日，新加坡国立大学朱焯课题组通过钌催化双氯芳基甲烷衍生物的远程去对称化 Suzuki-Miyaura 反应实现了对季碳中心的高立体选择性控制。

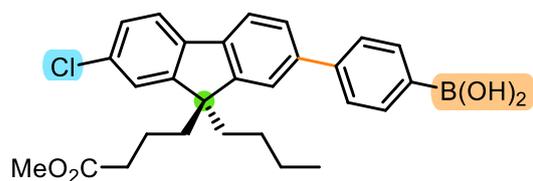
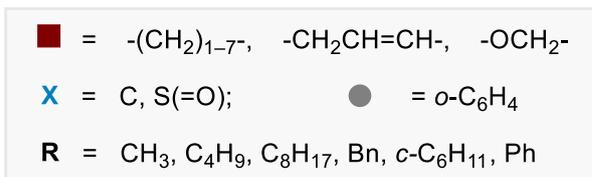
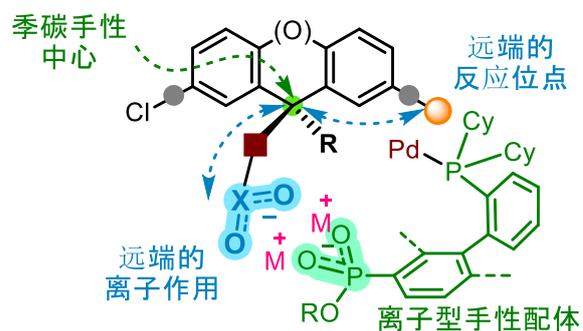
作为不对称合成中的重要策略之一，去对称化具有在空间上分离底物的反应位点和大位阻前手性中心的独特优势，从而受到化学家们的广泛关注。然而，充分发挥此优势的远程去对称化催化反应鲜有报道，并且局限于构建三取代立体中心。过渡金属催化的远程去对称化反应的难点在于使用手性配体识别底物的前手性，同时实现对金属反应中心的长程立体诱导。为此，前手性中心的取代基通常需要在位阻效应有显著差异，并且这种位阻效应对底物远端的反应位点的影响会下降。为了突破这种限制，新加坡国立大学的研究小组发展了新颖的离子型轴手性膦配体，并探索了利用远端的离子键作用来实现配体控制的长程的立体诱导的策略。^[1]



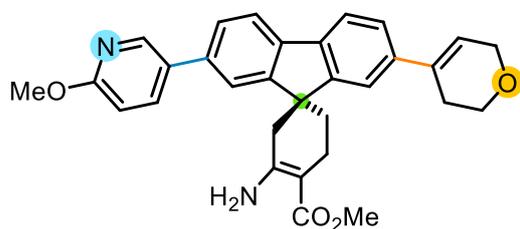
首先，科研小组对 Buchwald 类型膦配体 SPhos 和 RuPhos 进行化学修饰^[2]，从而合成了一系列带有单烷基膦酸酯阴离子的手性配体。基于使用包含各类氢键供体以及阴离子官能团的底物进行尝试，发现使用磺酸根和羧酸根作为底物的配体作用基团效果最佳，并且钠、钾和铯离子都能有效的参与配体和底物之间的离子桥键。



随后在最佳条件下对底物进行扩展。该反应条件温和，对官能团具有良好的兼容性，各式取代的芳基硼酸和杂环硼酸都可以得到较好的收率及对映选择性。值得一提的是，即使延长连接羧酸根的碳链或增加反应位点到季碳中心的距离，长程立体诱导依然可以实现。在季碳中心上引入不同类型的大位阻取代基，包括苄基、苯基、环己基，对手性控制没有明显的影响。进一步的控制实验表明，阴离子型配体和阴离子型底物之间通过阳离子桥的相互作用是控制立体选择性所必需的。该反应为含有季碳手性中心的茆和氧杂蒽骨架化合物提供了一条便捷的合成途径。同时，这项研究表明长程立体诱导可以通过远端的底物和配体之间的离子键作用来实现。



AB 型单体 (97:3 er)



BACE1 抑制剂类似物 (94.5:5.5 er)

参考文献

[1] Yazhou Lou, Junqiang Wei, Mingfeng Li, and Ye Zhu, *Journal of the American Chemical Society*, 2022, 144, 123–129.

[2] Mingfeng Li, Xiu Li Chia, and Ye Zhu, *Chemical Communications* 2022, 58, 4719–4722.