

上海有机所反应时长依赖的对映发散性合成研究取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/10209.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

制备手性分子的一一对映异构体是不对称合成的基本任务，其对药物化学和材料科学具有重要意义。在一般的不对称合成反应中，可通过改变手性源（如手性底物、辅基、试剂、催化剂/配体等）的绝对构型来获取产物的不同对映异构体（图1a）。但自然界中一些手性源分子仅以单一一对映异构体的形式存在，难以通过这类手性源分子主导调控的不对称合成反应制备不同绝对构型的目标产物。

此外，反应时长也可用来调控不对称合成反应产出的重要宏观变量。动力学拆分反应就是利用外消旋底物分子中的一一对映异构体与手性催化剂之间反应速率的差别，通过精准控制反应时长实现目标产物和底物分子单一一对映异构体的富集。但在一般的动力学拆分反应中，产物分子的绝对构型仍然由手性催化剂的绝对构型决定。若要获得产物分子的不同对映异构体，仍需使用不同绝对构型的手性催化剂。

近日，中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室研究员游书力团队在研究铈催化的不对称烯丙基去芳构化反应时发现一种独特的“反应时长依赖的对映发散性合成”现象：在不改变反应体系中手性源绝对构型的条件下，仅通过调节反应时长即可高对映选择性地分别获得目标产物分子的一一对映异构体（图1b）。

该研究发现6-羟基异喹啉1a与外消旋烯丙基碳酸酯(rac)-2a在手性亚磷酸酰胺配体(S)-L1衍生的铈络合物催化下可在甲醇中发生不对称烯丙基取代反应，生成手性烯丙基胺衍生物3aa。若控制反应时长为10小时，则可以98% ee获得(R)构型目标产物；若将反应时长缩短至6分钟则可以94% ee获得(S)构型目标产物（图2a）。对反应体系中烯丙基胺3aa的ee值的实时监测清晰展现，随着反应时长的延长，目标产物的绝对构型发生反转，且可在6分钟和10小时高对映选择性地分别获得(S)和(R)构型的目标产物（图2b）。也就是说，该类反应能够在不改变手性催化剂绝对构型的情况下，仅通过调节反应时长，即可高对映选择性地制备在有机合成中具有重要应用价值的手性烯丙基胺类分子的不同对映异构体。适用于该类反应的亲核试剂包括一系列6-羟基异喹啉、8-羟基异喹啉和多种芳胺衍生物。

机理研究表明，该反应条件下存在手性铱催化剂对烯丙基碳酸酯和烯丙基胺的两种动力学拆分作用（图3）。在(S)-L1衍生的铱催化剂存在的条件下，(S)构型烯丙基碳酸酯活性较高，可迅速与6-羟基异喹啉反应生成(S)构型烯丙基胺（反应速率常数为 k_{1S} ）但该产物在反应条件下并不稳定，可在同一铱催化剂作用下与溶剂甲醇反应生成相应的烯丙基甲醚，同时释放出6-羟基异喹啉（反应速率常数为 k_{2S} ）。活性较低的(R)构型烯丙基碳酸酯逐步与6-羟基异喹啉反应，缓慢积累(R)构型烯丙基胺（反应速率常数为 k_{1R} ）。该产物在反应条件下非常稳定，不易与甲醇发生醚化反应（反应速率常数为 k_{2R} ）。当两个动力学拆分体系的反应速率彼此匹配时，即可在不同的反应时长观察到绝对构型相反的烯丙基胺对映异构体的富集。

“反应时长依赖的对映发散性合成”是不对称合成中的新反应现象，其发现和反应机理研究丰富了不对称催化反应的内涵，为手性分子不同对映体的高效制备提供了新途径。

相关成果发表在Nature Chemistry

上。研究得到科技部、国家自然科学基金委、中科院、上海市科委和腾讯基金会的资助。

[论文链接](#)

图2.时长依赖的不对称烯丙基取代反应

图3.时长依赖的不对称烯丙基取代反应的机理

研究团队单位：上海有机化学研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发