
对映体选择性平行动力学拆分取得新进展

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21086.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！

对映体选择性平行动力学拆分取得新进展。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院朱强/罗爽课题组利用平行动力学拆分的策略，通过钯催化的对映体选择性环酰亚胺化反应，一锅法合成了两种不同骨架类型的含有季碳手性中心的杂环化合物。相关研究成果以Parallel Kinetic Resolution through Palladium-Catalyzed Enantioselective Cycloimidoylation: En Route to Divergent N-Heterocycles Bearing a Quaternary Stereogenic Center为题发表在ACS Catal.上。

获得手性化合物的单一对映异构体最常见的途径是对非手性底物的不对称催化转化，对映选择性地产生手性因素。另一种主要途径是把已经含有手性因素的外消旋体混合物转化为单一对映异构体产物。这一途径可以通过以下三种策略实现：动力学拆分(KR);动态动力学拆分(DKR);和平行动力学拆分(PKR)。KR是利用两种对映异构体底物在同一个不对称催化条件下转化为产物的速率不同($k_1 \gg k_2$ 或 $k_2 \gg k_1$)，最理想的情况是50%的一种构型的底物完全转化为单一构型的产物，而50%的另一种构型的底物完全不反应且能被回收。事实上随着反应的进行，劣势构型反应底物的相对浓度不断增加，它也会参与反应，导致有害构型的产物生成，从而降低产物的对映选择性。而DKR策略有效克服了KR的缺点，即不断富集的劣势构型反应底物可以不断地发生消旋化，部分转化为优势底物，进而不断地生成目标构型的产物。理想情况下，外消旋体底物可以通过DKR可以100%转化为单一构型的产物，但是前提是两种构型的底物在反应条件下可以快速互变($k_1 \gg k_2$ 且 $k_3 \gg k_2$)。为了克服KR和DKR的固有限制，Vedejs和Chen于1997年引入了另一种叫做平行动力学拆分(PKR)的策略，即两种对映体底物分别沿两条不同的反应路径，以相同或接近的速率转化 ($k_1 \approx k_3$ 且 $k_1 \gg k_4$ 且 $k_3 \gg k_2$)，得到单一对映异构体的两种产物。在一种不对称反应条件下，既要实现化学选择性又要实现对映选择性调控，即两种底物两种产物四条反应路线的调控是一个巨大的挑战。PKR策略的另一个挑战是，所得到的两种产物一般结构类似，从而造成产物分离非常困难，因此实用性好的PKR反应并不多见(图1)。

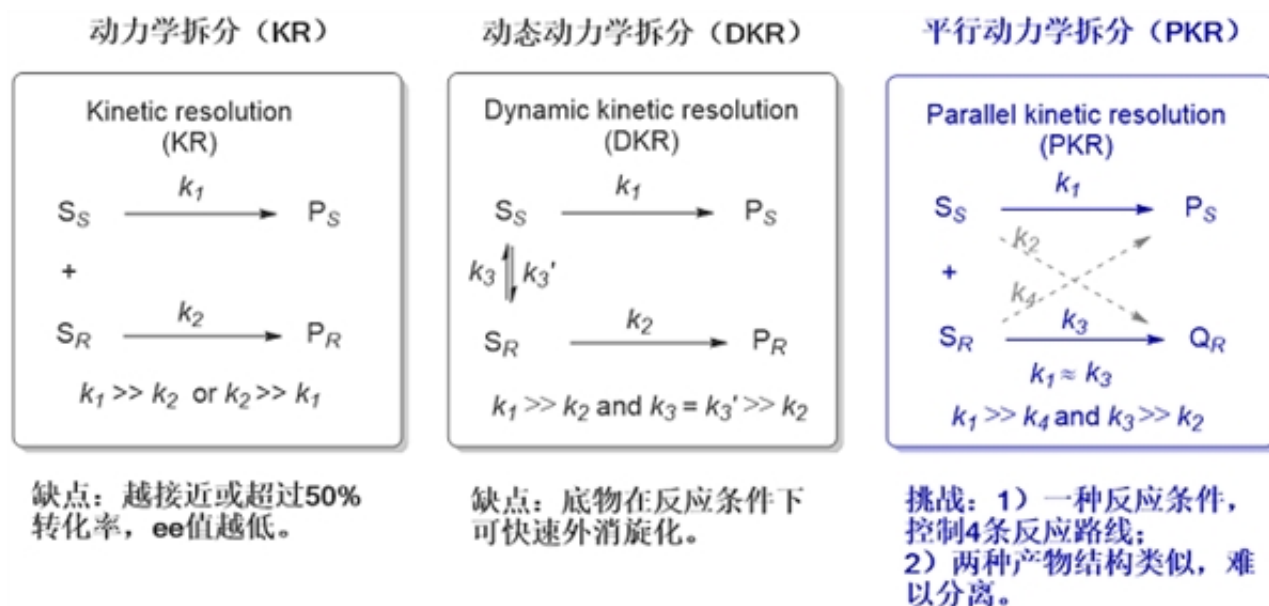
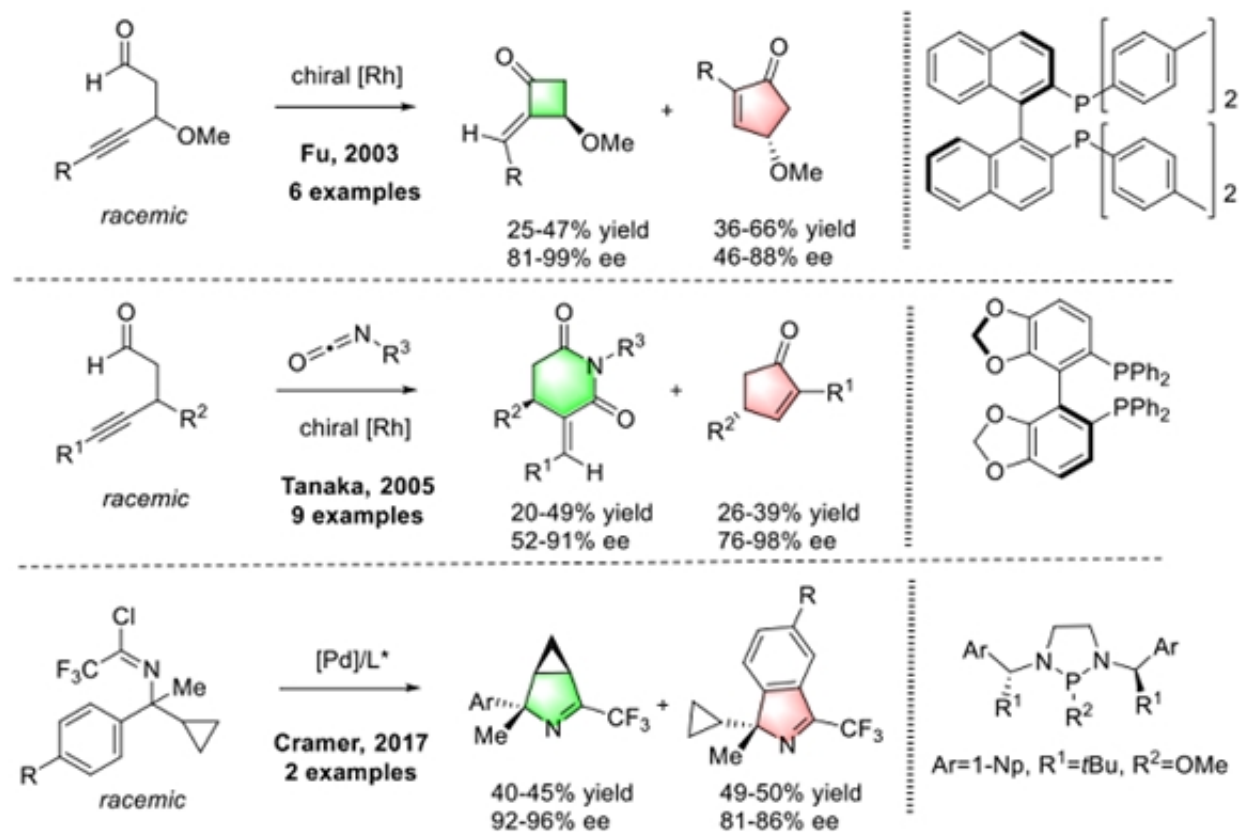


图1. 动力学拆分、动态动力学拆分和平行动力学拆分

尽管已经有一些成功的PKR的例子，但是产物结构不同并可以通过柱层析分离的报道并不多见。2003年，Fu报道了一种新的铑催化的C-H活化炔链上的醛，然后与炔进环化，以良好产率和对映选择性合成了底物范围有限的环丁烷酮和环戊烯酮。Tanaka等人使用类似的底物和异氰酸酯发生分子间[4+2]环加成，得到了庚酰胺和环戊烯酮的对映选择性衍生物。2017年，Cramer通过PKR反应合成两种独特的氮杂环骨架，3-氮杂双环[3.1.0]己烷和含季立体生成中心的1H-异吲哚。但是，在这些反应中，底物的适用范围比较窄。此外，含有季碳立体中心的杂环广泛存在于天然产物、药物和农药中，然而，对它们的对映选择性合成是一项具有挑战性的任务(图2)。

a) Enantioselective C-H cyclization by PKR



b) This work: Enantioselective C(sp²)-H imidoalative cyclization by PKR



图2. 对映体选择性PKR构建不同环的骨架

朱强/罗爽课题组在前期工作的基础上开发了第一例钯催化对映选择性C(sp²)-H酰亚胺化的平行动力学拆分反应。研究以外消旋的异腈为起始原料，同时生成具有季碳立体中心的二氢异喹啉和1H异吲哚。该反应可以耐受多种类型的底物，可在温和条件下顺利进行反应。由这种PKR的策略构建的五元环和六元环两种产物可以很容易地通过柱色谱分离，这使得该平行动力学拆分变得非常实用。作者还进行了DFT计算，以探索反应机理和对映选择性的来源(图3)。

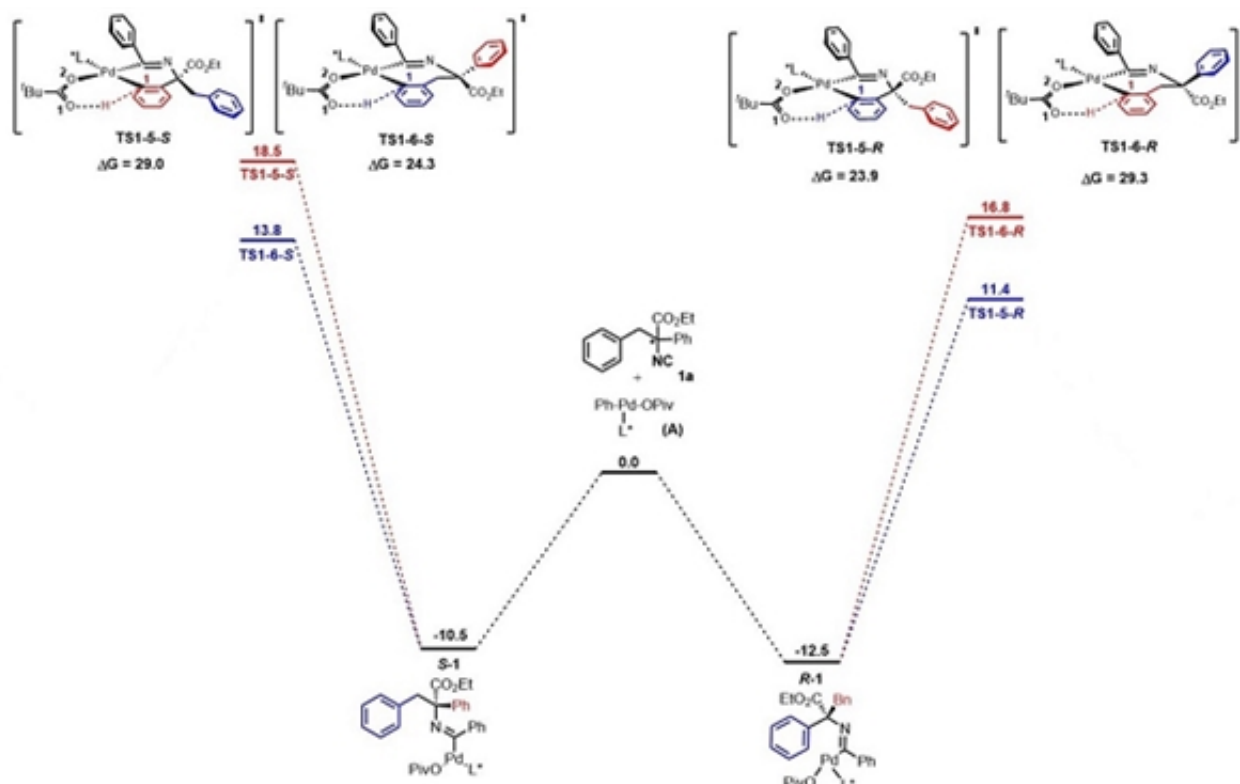


图3. 钯催化的对映选择性C(sp²)-H酰亚胺化能量分布图 (简化版)

该论文的第一作者是博士研究生王希龙，通讯作者是朱强研究员、罗爽副研究员。该研究得到了国家自然科学基金、广东省自然科学基金等项目的支持。(来源：中国科学院广州生物医药与健康研究所)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1021/acscatal.2c04941>

作者：朱强等 来源：《美国化学会志》

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](https://www.iikx.com)转发