科学家实现杂环化合物的立体选择性C(sp3)-H键烷基化反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/32031.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！

科学家实现杂环化合物的立体选择性C(sp3)-H键烷基化反应。尽管交叉偶联的策略已实现芳香杂环的官能化，但对廉价易得的饱和脂肪烃进行不对称C(sp^3)–H烷基化反应，从而构建C(sp^3)–C(sp^3)键仍然是一项严峻挑战。

2025年2月28日，武汉大学高等研究院孔望清/平媛媛团队在Nature Chemistry期刊上发表了一篇题为Direct stereoselective C(sp^3)–H alkylation of saturated heterocycles using olefins的研究成果。

该研究团队使用易制备的烯烃和简单易得的饱和氮/氧杂环化合物，在温和条件下实现了镍催化对映选择性C(sp^3)–H键烷基化反应，该反应具有广泛的底物范围和优异的官能团耐受性。此外，该团队还通过饱和环烷烃与烯基硼酸酯的对映及非对映选择性C(sp^3)–H键烷基化反应，实现了含1, 2-相邻C(sp^3)立体中心的烷基硼酸酯的合成。该方法可应用于天然产物及药物的后期修饰，以及多种手性砌块和天然产物的合成。

论文的通讯作者是孔望清教授和平媛媛副研究员；第一作者是周志俊博士和柯阳博士。

通过C(sp^3)–H键官能化将廉价易得的脂肪烃类化合物转化为高附加值手性化合物，因其固有的原子经济性、步骤经济性及原料丰富性，近年来受到学术界和工业界的广泛关注。近年来，氢原子转移（HAT）与过渡金属催化的交叉偶联相结合，成为实现C(sp^3)–H键不对称官能化的强有力工具。目前基于HAT/过渡金属催化的C(sp^3)–H氰基化、芳基化、烯基化、炔基化及酰基化已成功实现。然而，对于无导向基饱和烃类化合物的对映选择性C(sp^3)–H烷基化仍极具挑战性。

武汉大学孔望清团队致力于实现各类饱和氧杂环的C(sp^3)–H键官能团化反应。在2023年通过光促HAT/镍协同催化的策略，该团队成功实现了氧杂环C(sp^3)–H键对映选择性芳基化和烯基化反应（J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 5231-5241.），在该工作中，带有多个手性中心的氧杂环的C(sp3)–H键均能实现立体选择性C(sp3)–C(sp2)键的高效构建。紧接着，该团队在此基础上进行深耕，利用光促HAT的策略活化了1-脱氧糖苷上的C(sp3)–H键，随后在镍催化剂以及配体的调控下，实现区域选择性和立体选择性的官能团化反应（Nat. Chem. 2024, 16, 2054 – 2065）。

在完成各类饱和氧杂环的立体选择性的官能化后，作者进一步尝试更具挑战性的饱和氮/氧杂环的不对称C(sp^3)–H键烷基化反应，而关于未导向氧杂环的对映选择性C(sp^3)–H键烷基化目

前尚未报道。该团队将镍催化过氧化物介导的C(sp ^{3}) – H键官能化及Ni – H催化体系所实现的烯烃氢烷基化研究相结合，开发了一种饱和氮/氧杂环与烯烃的立体选择性C(sp ^{3}) – H烷基化方法。

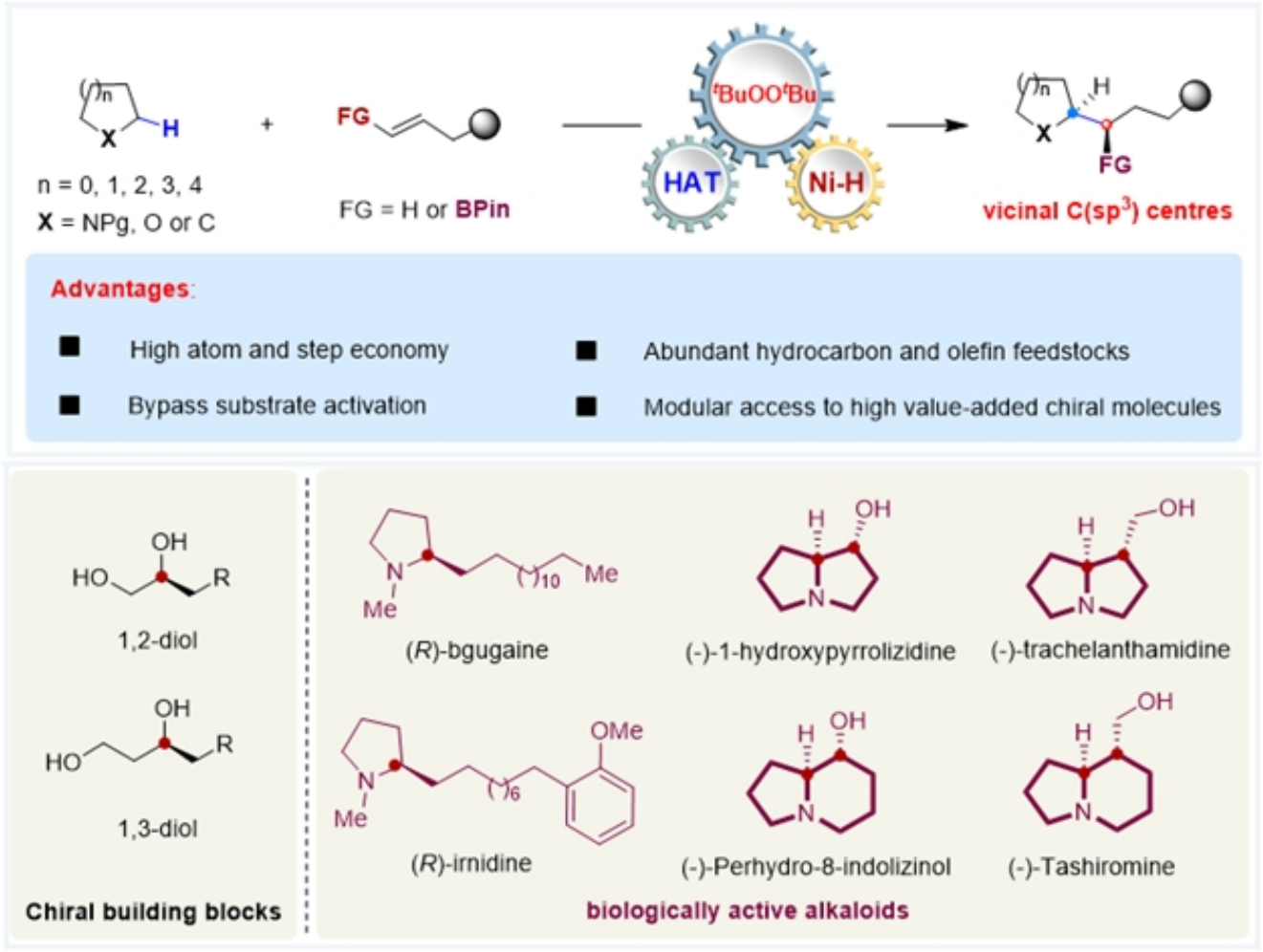


图1：饱和氮/氧杂环与烯烃的立体选择性烷基化反应研究。

该团队首先以吡咯环烷烃与非活化烯烃为底物进行反应条件优化，最终以良好的收率和优异的立体选择性得到了C(sp ^{3}) – H烷基化的目标产物。随后作者对烯烃底物的适用范围进行了考察（图2），结果表明各类官能团均能在该反应体系下兼容。值得注意的是，当使用内烯烃时，反应涉及Ni – H物种的链行走过程，促使C(sp ^{3}) – C(sp ^{3})成键的位置在端位C(sp ^{3}) – H键而非原位。

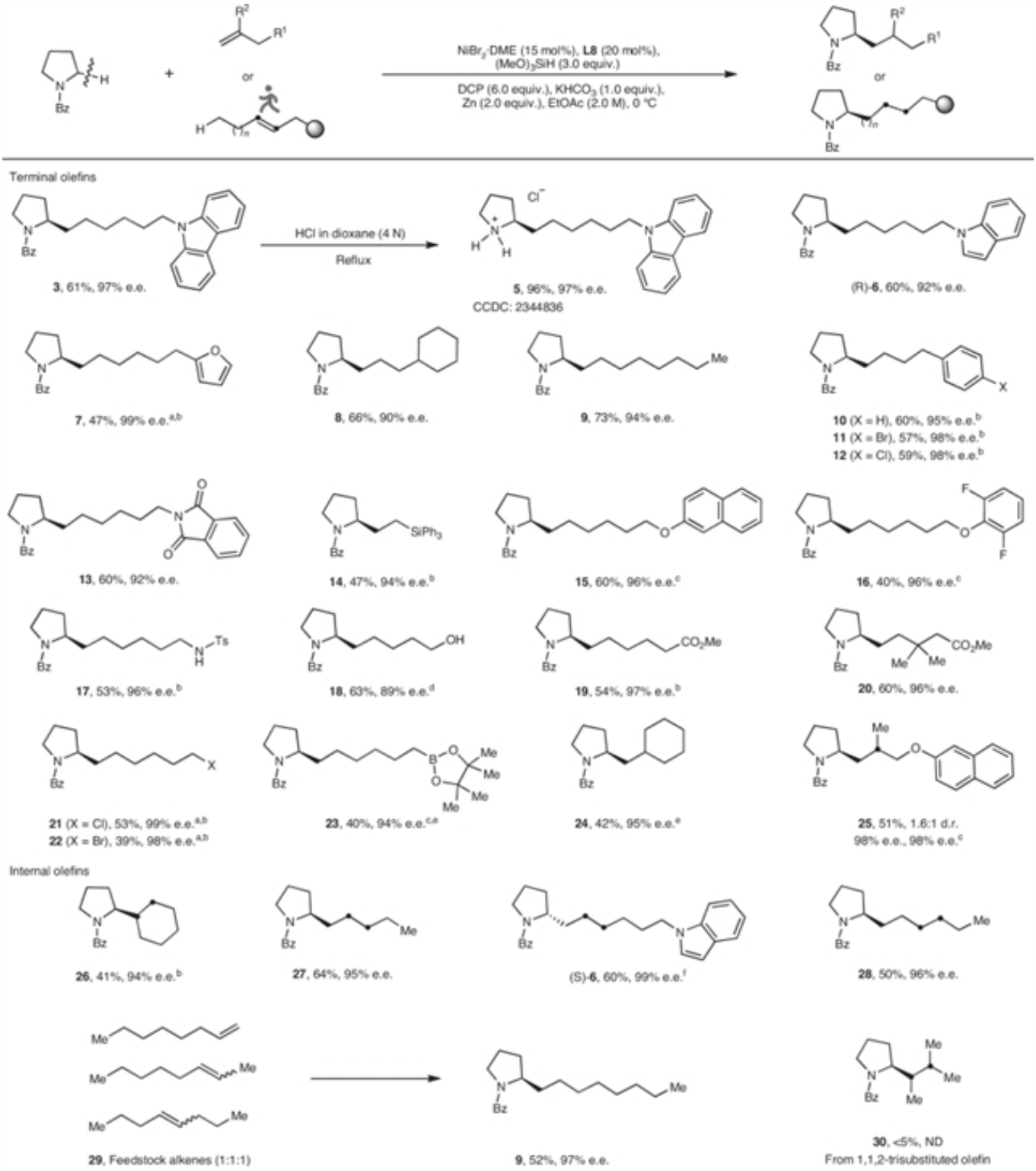


图2：烯烃的底物拓展。

随后作者考察了各类杂环烷烃的底物范围，多种饱和氮/氧杂环均能以良好产率及优异对映选择性实现烷基化（图3）。值得注意的是，以丙酮叉保护的乙二醇及1,3-丙二醇可高效实现氧邻位C－H键烷基化，为合成高附加值手性1,2-和1,3-二醇提供了模块化方案。进一步作者还将该策略应用于天然产物及药物分子的后期修饰。

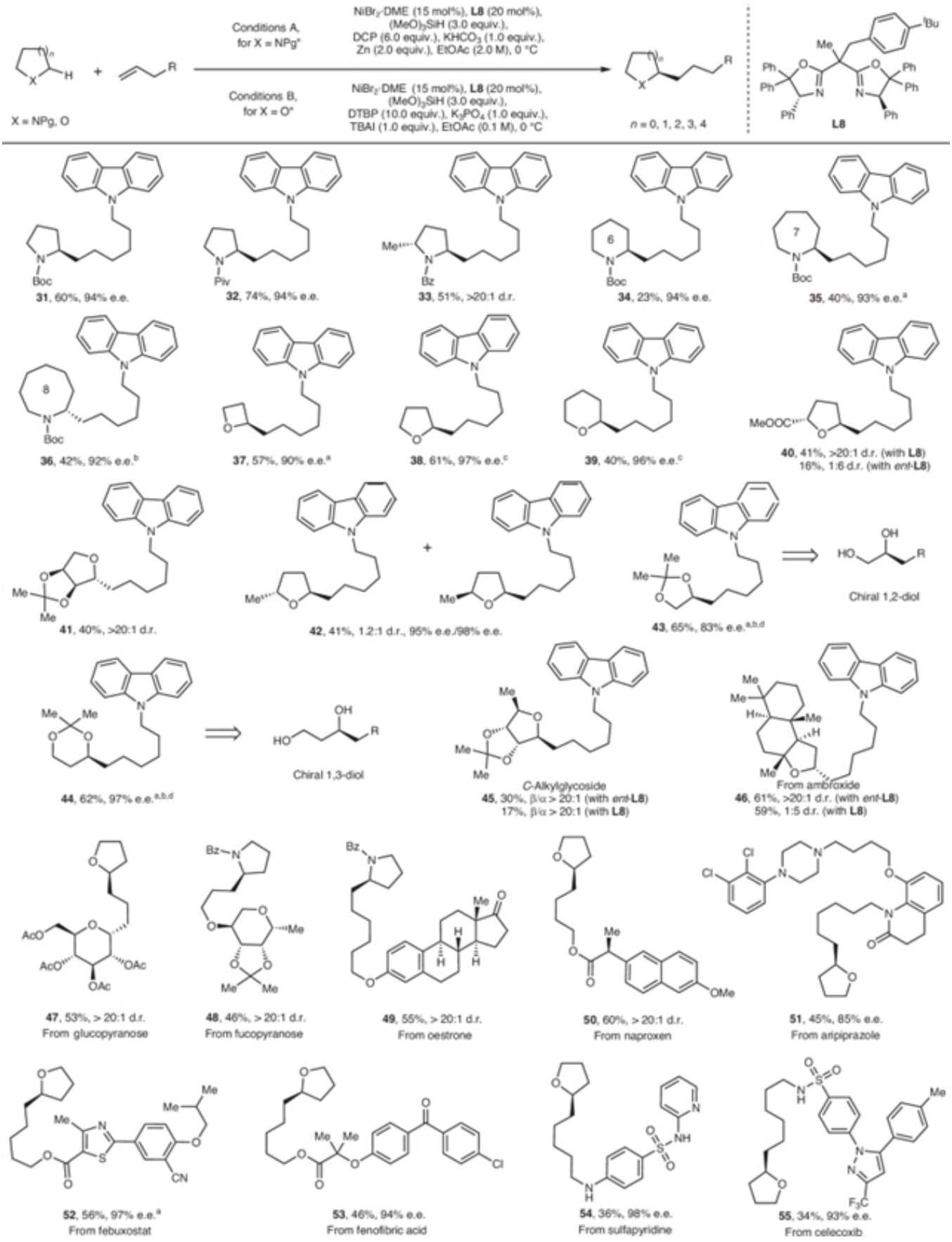


图3：饱和杂环烷烃的底物拓展。

此外，该团队还通过饱和环烷烃与烯基硼酸酯的对映及非对映选择性C(sp ^{3}) – H键烷基化，实现了含1, 2-相邻C(sp ^{3})立体中心的烷基硼酸酯的合成（图4）。

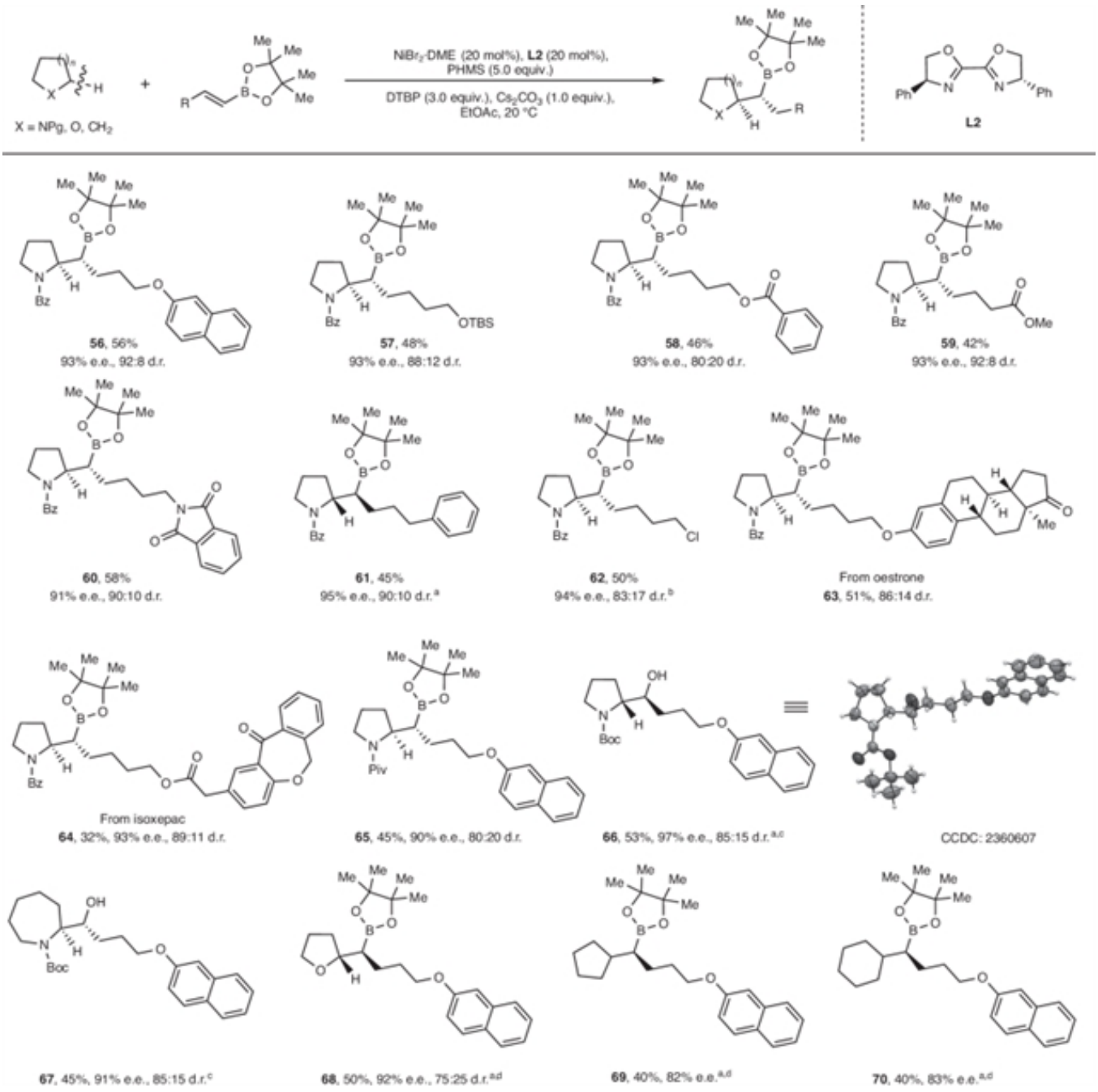


图4：含1, 2-相邻C(sp ^{3})立体中心的烷基硼酸酯的合成。

为展示该方法实用性，作者将该方法应用于具有生物活性的天然产物的不对称合成中（图5），包括了(R)-bgugaine、(R)-irnidine、(－)-coniceine、(－)-1-hydroxypyrrolizidine、(－)-perhydro-8-indolizinol、(－)-trachelanthamidine和(－)-tashiromine的全合成以及 (S)-lipoic acid和(－)-tetrahydrolipstatin的形式合成。

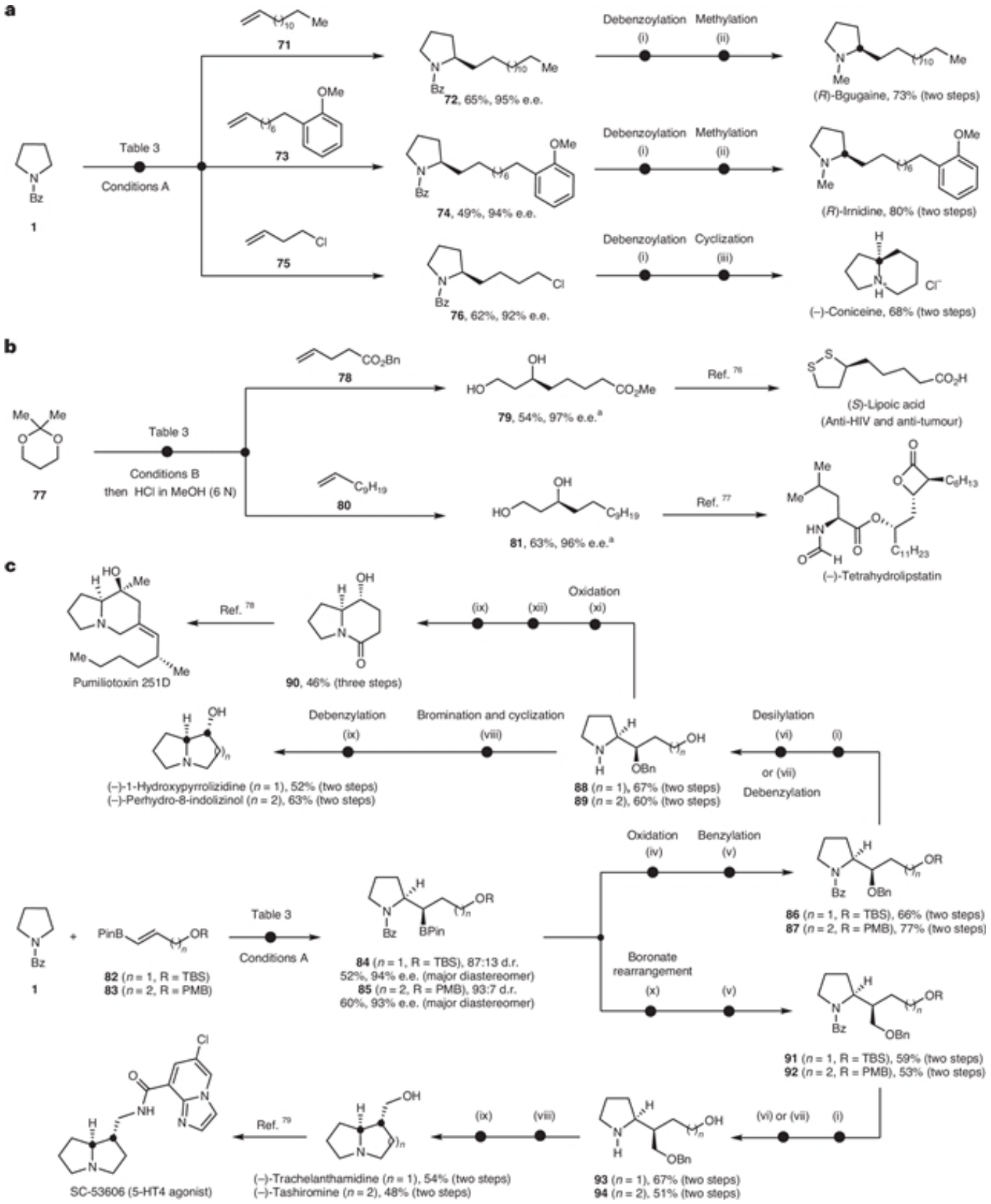


图5：合成应用。

为了阐明反应机理，作者设计了一系列实验证实了催化循环的决速步为烷氧自由基对C(sp^3)–H键的攫取过程，而烷氧自由基是DCP被一价镍物种还原所形成的（图6）。

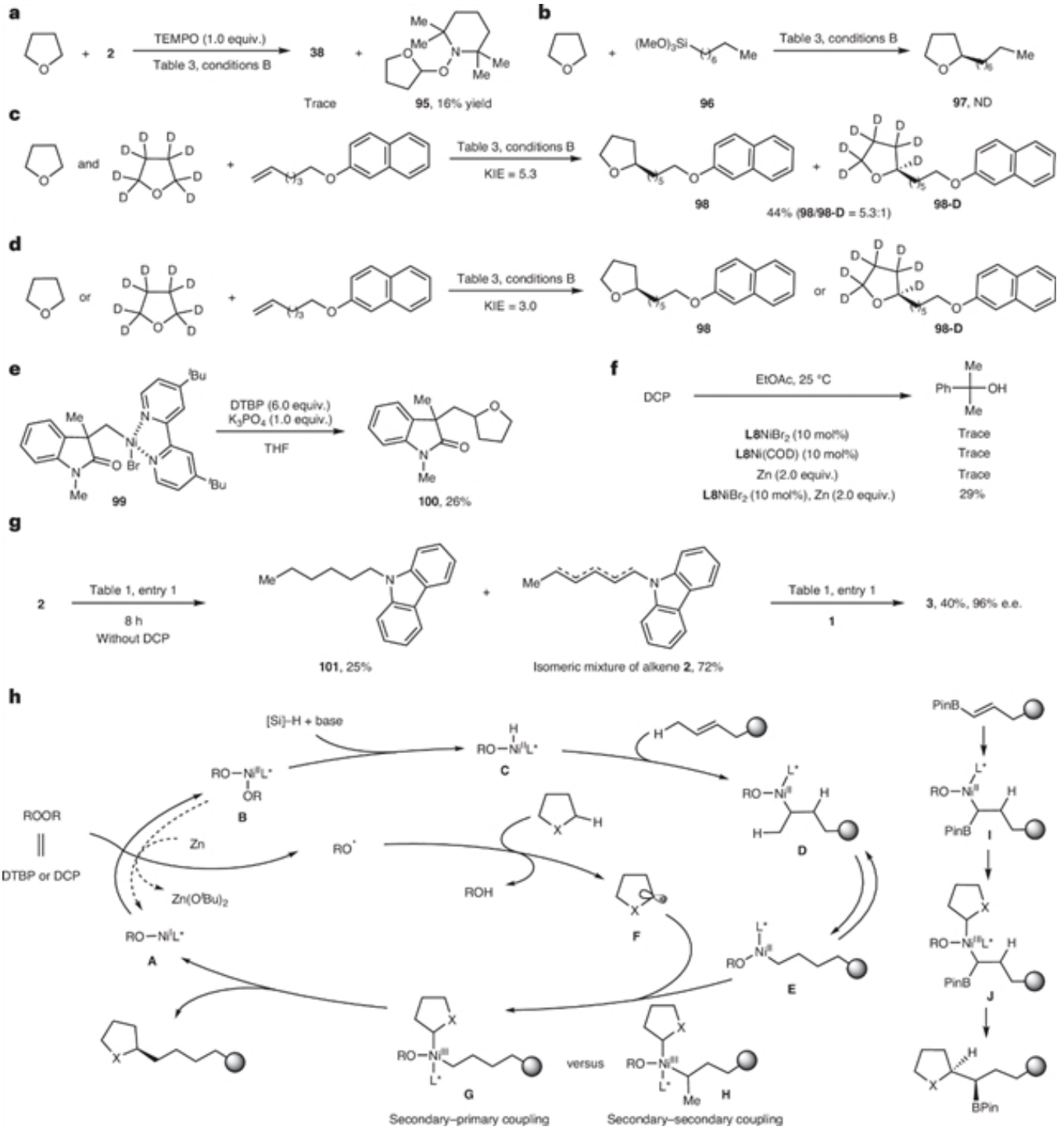


图6：机理研究。

孔望清/平媛媛团队发展了一种绿色且高效的催化体系，不仅解决了饱和环烷烃C(sp3) – H烷基化反应的手性控制难题，还利用该策略实现了含1, 2-相邻C(sp^3)立体中心的烷基硼酸酯的合成。该方法已成功应用于多种手性砌块和天然产物的合成。研究成果精准高效地构建了结构多样性的手性饱和氮/氧杂环，为不对称C(sp^3) – H键烷基化反应提供了可行策略和新思路。

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41557-025-01747-6

作者：孔望清等 来源：《自然-化学》

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转发