

# 铜催化三级亲电试剂与环丙醇的立体汇聚式自由基C(sp<sup>3</sup>) – C(sp<sup>3</sup>)交叉偶联构建手性季碳中心

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/38124.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！*

铜催化三级亲电试剂与环丙醇的立体汇聚式自由基C(sp<sup>3</sup>) – C(sp<sup>3</sup>)交叉偶联构建手性季碳中心。2026年2月2日，南方科技大学刘心元团队在Nature Synthesis期刊上发表了一篇题为Copper-catalysed enantioconvergent radical C(sp<sup>3</sup>) – C(sp<sup>3</sup>) cross-coupling of tertiary electrophiles with cyclopropanols for quaternary carbon formation的研究成果。

该成果报道了一种实用的铜催化策略，成功实现了外消旋三级烷基亲电试剂与稳定易得的环丙醇之间的立体汇聚式自由基C(sp<sup>3</sup>) – C(sp<sup>3</sup>)交叉偶联，为季碳手性中心的高效构建提供了新方法和新思路。论文通讯作者是刘心元；第一作者是高栋、覃龙州。

手性全碳季碳立体中心广泛存在于天然产物、农用化学品与药物分子中。其独特的代谢稳定性、构象刚性以及靶点选择性，对生物活性分子的性能至关重要。然而，受限于显著的空间位阻，这类结构的构建一直较为困难，发展通用的催化不对称合成方法也因此成为有机合成领域的长期挑战。近年来，3d过渡金属催化的不对称自由基C(sp<sup>3</sup>) – C(sp<sup>3</sup>)交叉偶联反应迅速发展。该策略通过外消旋烷基亲电试剂与烷基金属亲核试剂之间的偶联，已成为构建碳碳键并实现高效立体控制的重要途径之一。然而，该策略主要成功应用于构建手性叔碳中心，对于手性季碳中心的构建则鲜有报道。主要难点在于：大位阻的三级烷基自由基与手性金属-烷基物种之间难以相互作用，并因此产生化学选择性和对映选择性控制难题。

南方科技大学刘心元讲席教授团队在自由基不对称催化领域取得了一系列重要进展 ( Science 388, 283 (2025); Nature 618, 294 (2023); Nat. Catal. 8, 919 (2025); 3, 539 (2020); 3, 401 (2020); Nat. Chem. 18, 142 (2026); 16, 466 (2024); 15, 395 (2023); 14, 949 (2022); 11, 1158 (2019); Nat. Synth. 4, 84 (2025); 2, 430 (2023)等)。基于前期工作基础，作者设想利用稳定且易于获取的环丙醇作为C(sp<sup>3</sup>)亲核试剂前体，其通过张力驱动的开环可生成Cu-homoenolate中间体。结合铜催化剂  $\beta$ -H消除倾向低的特点，以及发展的手性多齿阴离子配体/铜催化体系，有望稳定原位生成的Cu-homoenolate中间体。可能的催化循环如图1c：手性L\*Cu(I)物种在碱促进下与环丙醇作用，生成具有强单电子还原能力的Cu(I)-homoenolate中间体I；该中间体还原外消旋三级烷基卤代烃，生成三级烷基自由基和配位饱和的L\*Cu(II)-homoenolate中间体II；二者作用实现烷基-烷基高对映选择性成键。要实现高化学选择性和对映选择性，主要面临中间体空间拥挤、竞争性副反应多等诸多挑战。作者通过合理的配体设计，成功开发了适用于该反应的手性阴离子N,N,N-配体。关键在于，该配体能与铜形成配位饱和的稳定中间体络合物，且铜周围的空间位阻较小，为容纳大位阻的三级烷基自由基创造了有利空间 (图1d, e)。

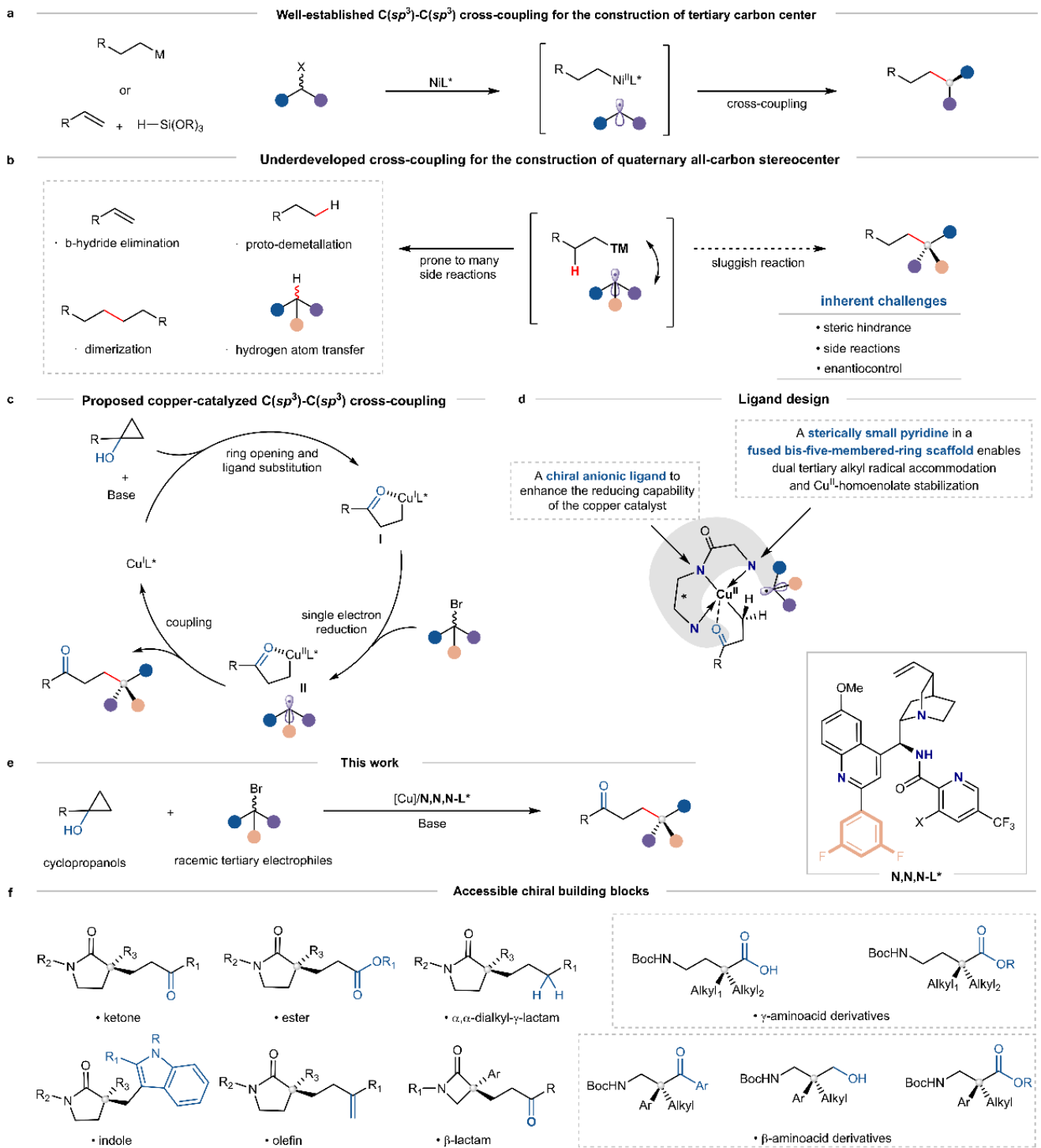


图1：研究背景和本文工作。

该方法的底物适用范围广泛。在亲核试剂方面，多种芳基、杂芳基及烷基（包括伯、仲、叔烷基）取代的环丙醇均能顺利参与反应，以高对映选择性得到相应产物。研究还成功对probenecid、indomethacin、oxaprozin等多种商业化生物活性分子衍生物进行了后期官能团化（图2）。在亲电试剂方面，多种-卤代- $\gamma$ -内酰胺和-卤代- $\beta$ -内酰胺都是合适的底物，能以良好至优秀的收率和对映选择性获得目标产物。

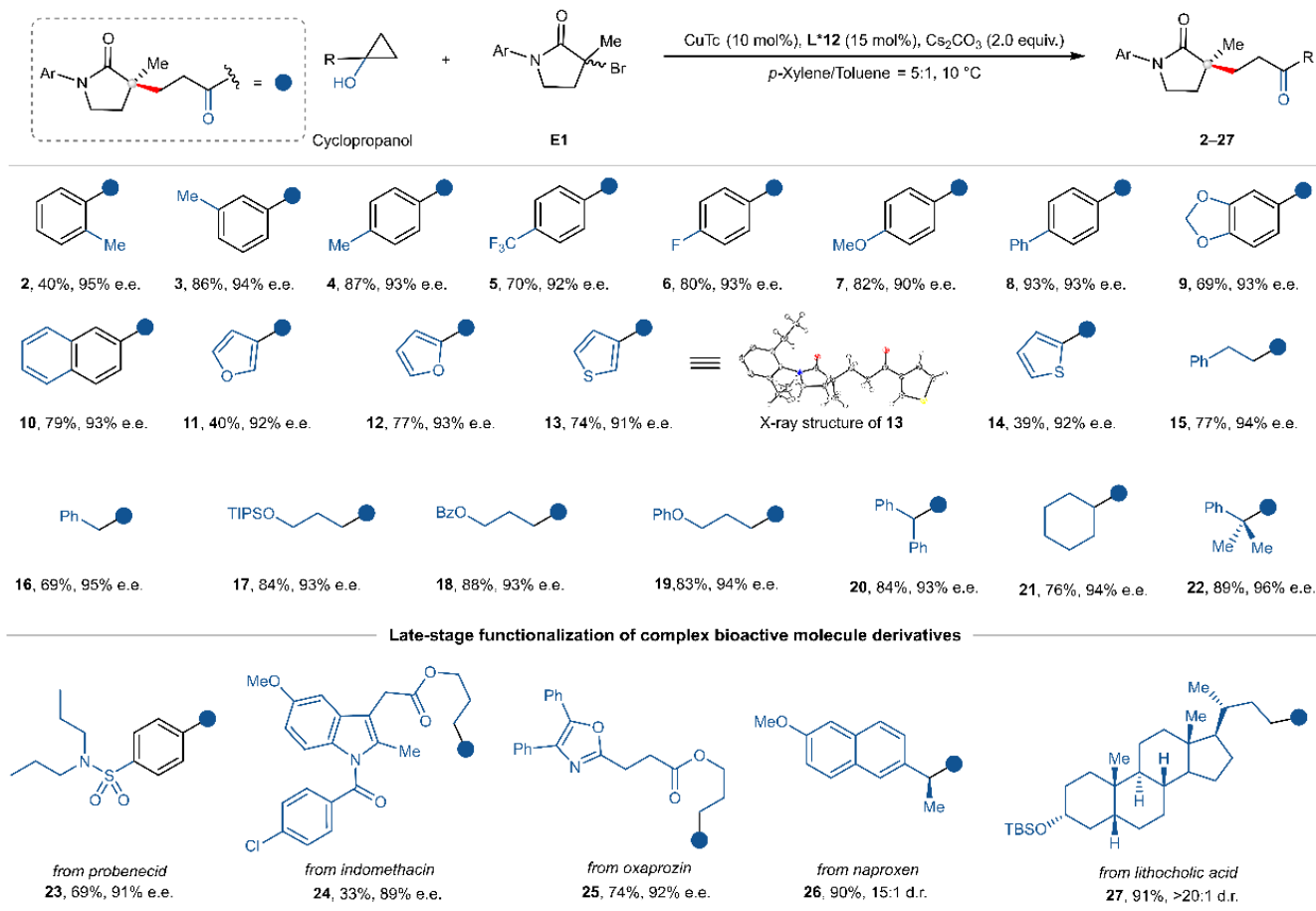


图2：底物范围（部分）

此外，作者对偶联产物中的羰基和内酰胺进行了多种转化，可高效合成手性  $\alpha$ -内酰胺、 $\beta$ -和  $\gamma$ -氨基酸衍生物、 $\alpha$ -氨基醇等一系列含有季碳手性中心的分子砌块（图3）。

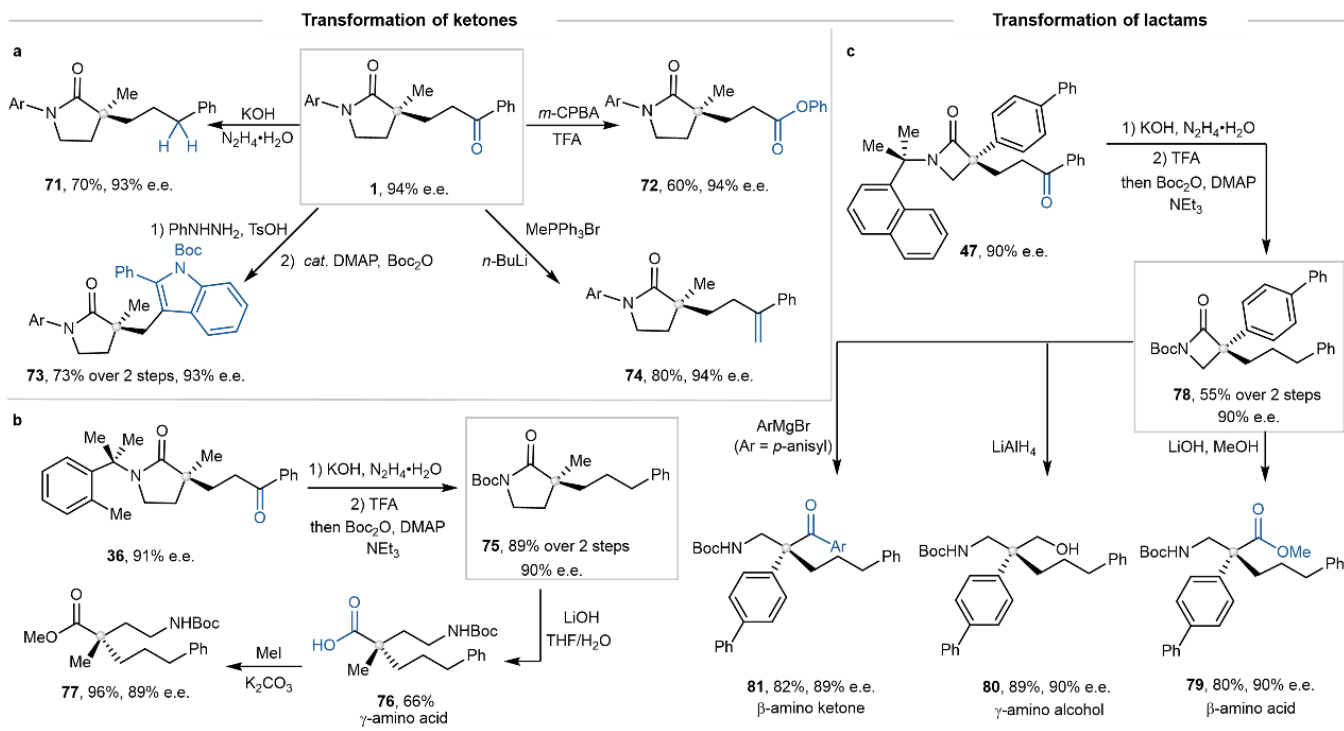


图3：转化应用研究

机理实验表明，反应经历自由基途径：自由基捕获剂TEMPO和BHT能完全抑制反应，并分离得到相应的自由基捕获产物；分子内自由基环化实验进一步支持了三级烷基自由基中间体的存在。控制实验排除了不对称Michael加成反应途径的可能性。这些结果共同支持了图1c所提出的催化循环机理（图4）。

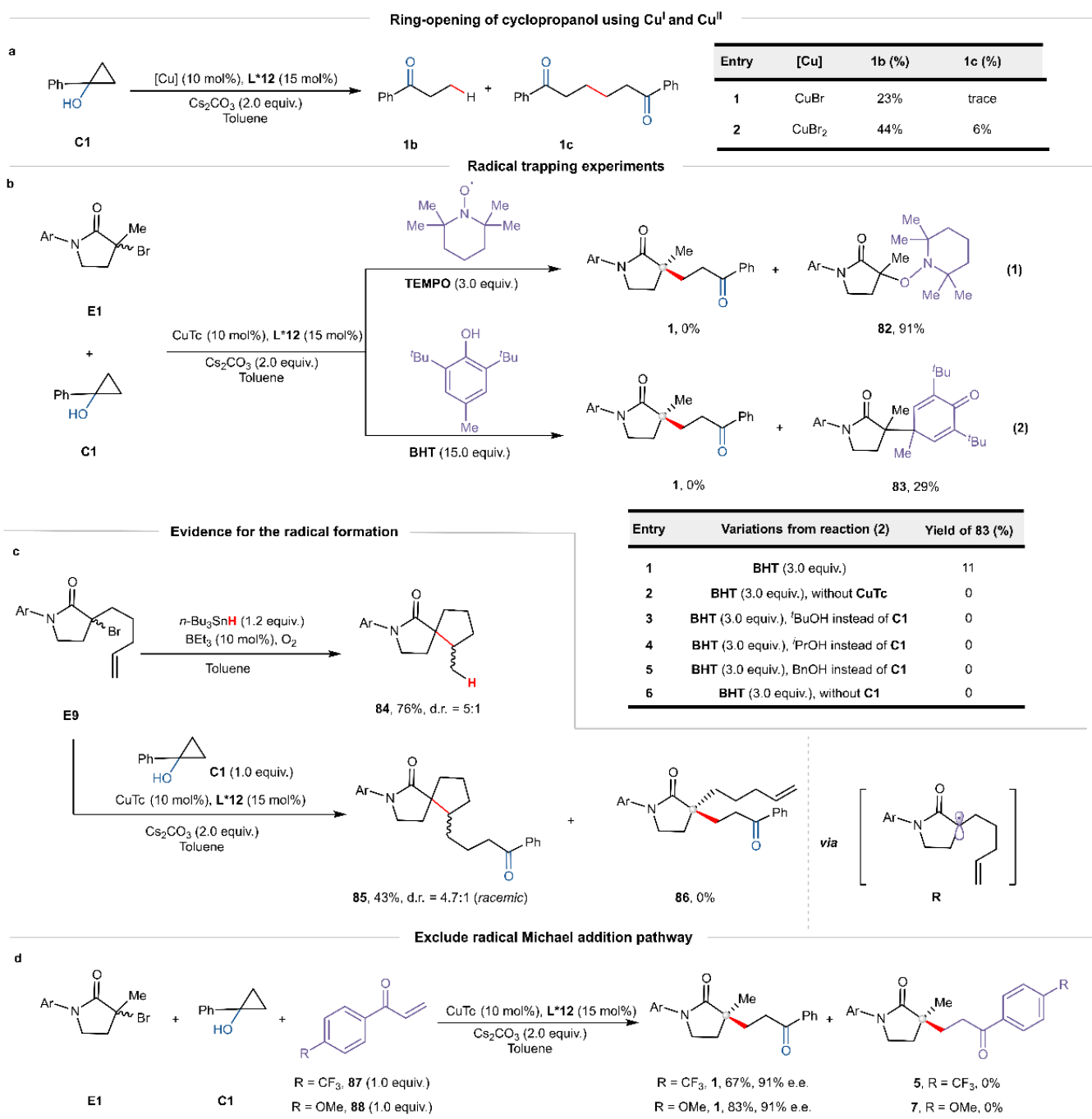


图4：机理研究

刘心元团队通过理性设计的手性阴离子N,N,N-配体，实现了外消旋三级亲电试剂与环丙醇的立体汇聚式自由基C(sp<sup>3</sup>) – C(sp<sup>3</sup>)交叉偶联。该工作成功克服了由空间位阻带来的化学选择性与对映选择性控制难题，为高效、多样地构建具有重要价值的手性季碳立体中心提供了可行策略和新思路。

该研究得到了国家自然科学基金、科技部重点研发计划、新基石科学基金会等多个项目的资助和支持。（来源：科学网）

---

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44160-025-00987-1>

作者：刘心元等 来源：《自然-合成》

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