

新闻动态

- 图片新闻
- 综合新闻
- 学术活动
- 科技动态

您现在的位置: 首页 > 新闻动态 > 科技动态

铱催化Z式保留不对称烯丙基取代反应

2021-01-22 金属有机化学国家重点实验室 | 【大 中 小】 【打印】 【关闭】

Z-烯烃是有机分子的基本结构单元, 由于其相对于E-烯烃热力学不稳定, 其高选择性合成极具挑战性。含有Z-烯烃的手性结构单元广泛地存在于天然产物和生物活性分子中, 发展其高效精准合成方法具有十分重要的意义(图1A)。近期, 中国科学院上海有机化学研究所游书力团队利用 π -烯丙基铱物种反应特点, 从易得的Z-烯丙酯原料出发, 实现了含有Z-式烯烃手性化合物的精准合成。该研究揭示了全新的不对称烯丙基取代反应模式, 为含有Z-式烯烃结构单元的手性分子提供了一个通用的合成策略, 有望应用于药物化学、天然产物合成等领域。相关研究成果以“铱催化Z式保留不对称烯丙基取代反应(Iridium-catalyzed Z-retentive asymmetric allylic substitution reactions)”为题, 于2021年1月22日在《科学》(Science)上在线发表。(论文链接: <https://science.sciencemag.org/content/371/6527/380#login-pane>)

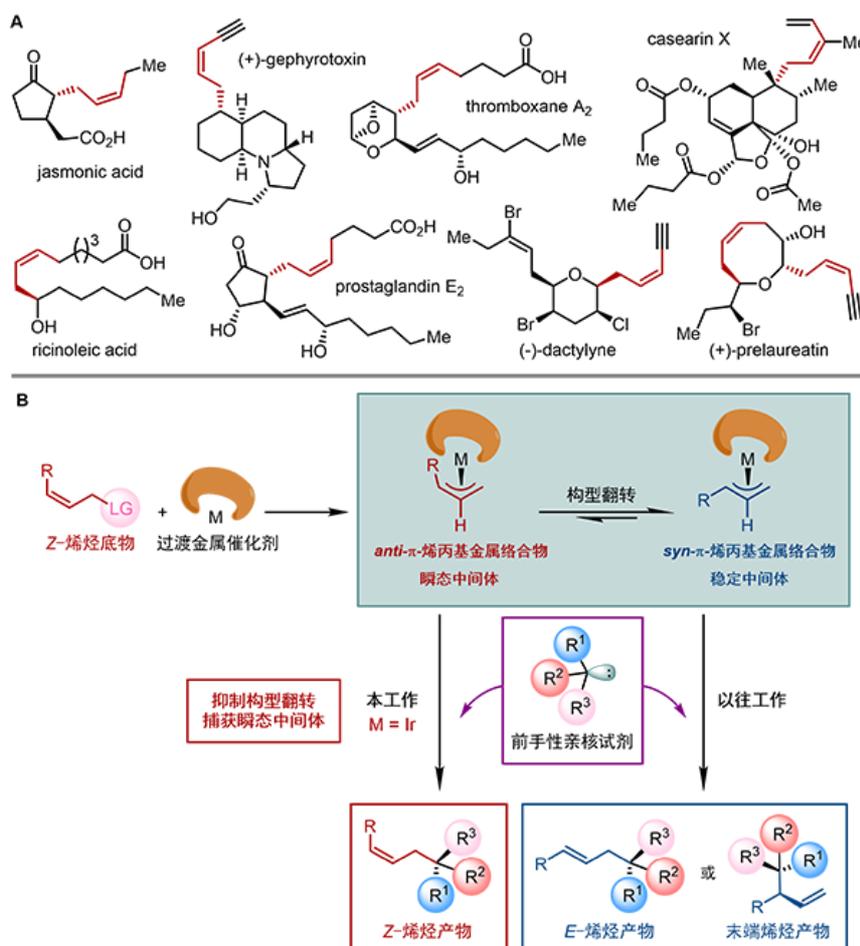


图1 (A) 含有Z-烯烃的手性天然产物和生物活性分子; (B) 过渡金属催化不对称烯丙基取代反应

过渡金属催化的不对称烯丙基取代反应可以便捷地实现含有烯烃结构的手性分子合成。在过渡金属催化的烯丙基取代反应中, Z-烯丙底物与金属发生氧化加成可先形成热力学不稳定的 $anti$ - π -烯丙基金属络合物, 随后该物种通过“ π - σ - π ”异构化实现烯丙基构型翻转生成热力学稳定的 syn - π -烯丙基金属络合物。一般情况下, 亲核试剂进攻 syn - π -烯丙基金属络合物, 会得到以E-烯丙直链或末端烯丙支链为主的产物, 因此高选择性地得到含有Z-烯丙的手性产物十分挑战(图1B)。

ARP 专网

一卡通信息门户

图书馆

邮箱登录

所长信箱

纪检信箱

游书力团队基于金属铱催化的烯丙基取代反应机理研究，发现 π -烯丙基铱络合物的构型翻转较慢，Z-烯炔底物形成的 anti- π -烯丙基铱络合物在发生异构化之前可以被亲核试剂捕获，从而实现了铱催化Z式保留的不对称烯丙基取代反应。他们使用Z-烯丙基底物，N-甲基保护的色醇衍生物为前手性亲核试剂，探究了铱催化Z式保留的不对称烯丙基取代反应。经过一系列条件筛选，反应能以>20/1的Z/E比，83%的分离收率以及93% ee的对映选择性获得含有Z-烯丙基片段的目标化合物。值得一提的是，不同的色醇，色胺以及带有亲核碳边链的吲哚衍生物均可以参与反应，并以优秀的Z/E比和对映选择性控制得到目标化合物（图2，底物拓展大于50个例子）。

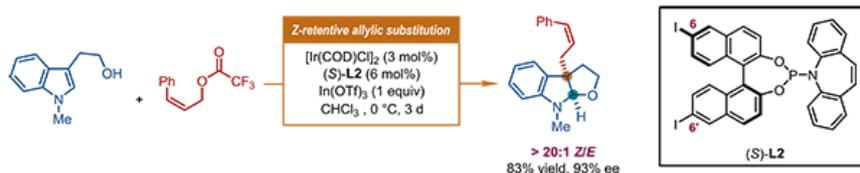


图2 铱催化吲哚衍生物的Z式保留不对称烯丙基取代反应

在进一步的机理研究中，他们通过核磁共振磷谱 (^{31}P NMR) 和质谱实验观察到在三氟甲磺酸的促进下，一价铱物种可以与Z-烯丙基前体发生氧化加成生成 anti- π -烯丙基铱络合物，并且该络合物在室温下可以逐渐异构化为热力学稳定的 syn- π -烯丙基铱络合物（图3）。此外，若向含有 anti- π -烯丙基铱络合物的反应体系中加入亲核试剂，该物种的磷谱和质谱信号均会立即消失，同时质谱上可以监测到产物信号。这进一步证实了 π -烯丙基铱络合物接受亲核试剂进攻的速率远大于其异构化速率，即 anti- π -烯丙基铱络合物异构化为 syn- π -烯丙基铱络合物之前便可被亲核试剂捕获，生成含有Z-烯炔的手性产物。

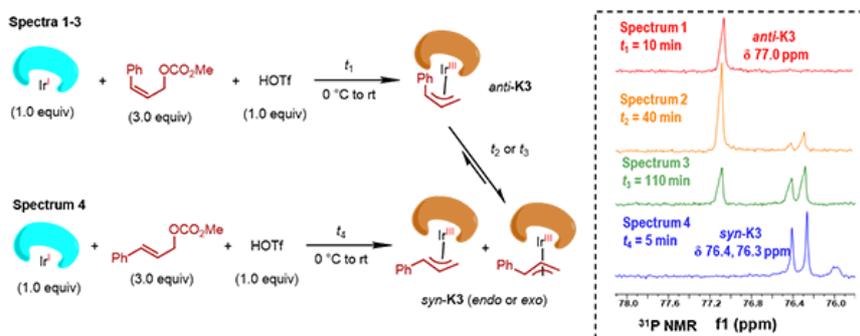


图3 anti- π -烯丙基铱络合物的生成及异构化过程的表征

这种Z式保留不对称烯丙基取代反应模式具有很好的普适性。通过对催化剂和反应条件的调控，醛亚胺酯也可以作为前手性亲核试剂用于铱催化Z式保留不对称烯丙基取代反应，为含有Z-烯炔的手性氨基酸衍生物提供了一种高效合成方法（图4）。



图4 铱催化 α -氨基酸衍生物的Z式保留不对称烯丙基取代反应

上述研究工作得到了科技部、国家自然科学基金委、中国科学院、上海市科委和腾讯基金会的资助。