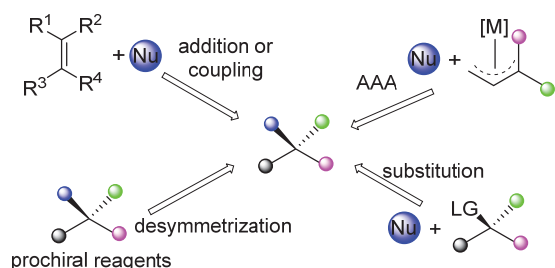


金属卡宾不对称偕二烷基化构建季碳手性中心

朱欣祺^a 叶龙武^{*,a,b,c}^(a) 云南师范大学化学化工学院 昆明 650500^(b) 厦门大学化学化工学院 福建厦门 361005^(c) 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 上海 200032Asymmetric Metal Carbene *gem*-Dialkylation for the Construction of Chiral Quaternary Carbon CentersZhu, Xinqi^a Ye, Longwu^{*,a,b,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500^(b) College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005^(c) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

全碳季碳手性中心广泛存在于天然产物、药物分子和生物活性分子中^[1]。全碳季碳手性中心的构建一直是不对称合成领域的一大热点,过去几十年受到众多化学家的广泛关注。常见的全碳季碳手性中心的构建可分为四种:多取代烯烃的不对称加成或不对称偶联反应^[2]、不对称烯丙基化反应(AAA)^[3]、不对称去对称化反应^[4]和立体选择性地取代反应^[5](Scheme 1)。然而目前为止,全碳季碳手性中心的构建局限于一根碳-碳键的形成,基于多组分反应并在相同的碳原子上构建两根碳-碳键的报道非常罕见^[6],是一大挑战。

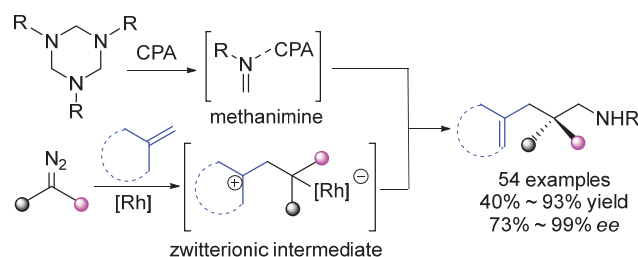


图式 1 常见的季碳手性中心的构建方法

Scheme 1 General strategies for the construction of chiral quaternary carbon center

金属卡宾被广泛运用于碳-碳键和碳-杂键的构建,是有机合成中一类极为重要的中间体,普遍应用于功能分子和药物的合成中^[7]。尽管越来越多涉及金属卡宾的反应被广泛报道,但是基于金属卡宾的不对称合成,尤

其是构建全碳季碳手性中心的研究相当受限^[8]。近年来,中山大学药学院徐新芳课题组一直致力于基于金属卡宾的不对称偕二官能团化反应研究^[9]。最近,该课题组使用重氮酮、烯烃和 1,3,5-三嗪烷为底物,过渡金属铑和手性磷酸 CPA 为共催化剂,实现了一例三组分的不对称偕二烷基化反应,并将其应用于含有全碳季碳手性中心的官能团化手性酮类化合物的高效构建^[10](Scheme 2)。



图式 2 通过铑卡宾的不对称偕二烷基化构建季碳手性中心
Scheme 2 Asymmetric construction of quaternary carbon center via *gem*-dialkylation of Rh carbene

该不对称三组分反应条件温和,具有出色的底物普适性和官能团容忍性,可以兼容各类取代的烯烃、1,3,5-三嗪烷和重氮酮,特别是能兼容不同类型的杂环取代的烯烃(Scheme 3)。对于不同电子效应、位阻效应或官能团化的底物均能以良好至优秀的产率和优秀的对映选择性得到相应的含有全碳季碳手性中心的手性酮类化

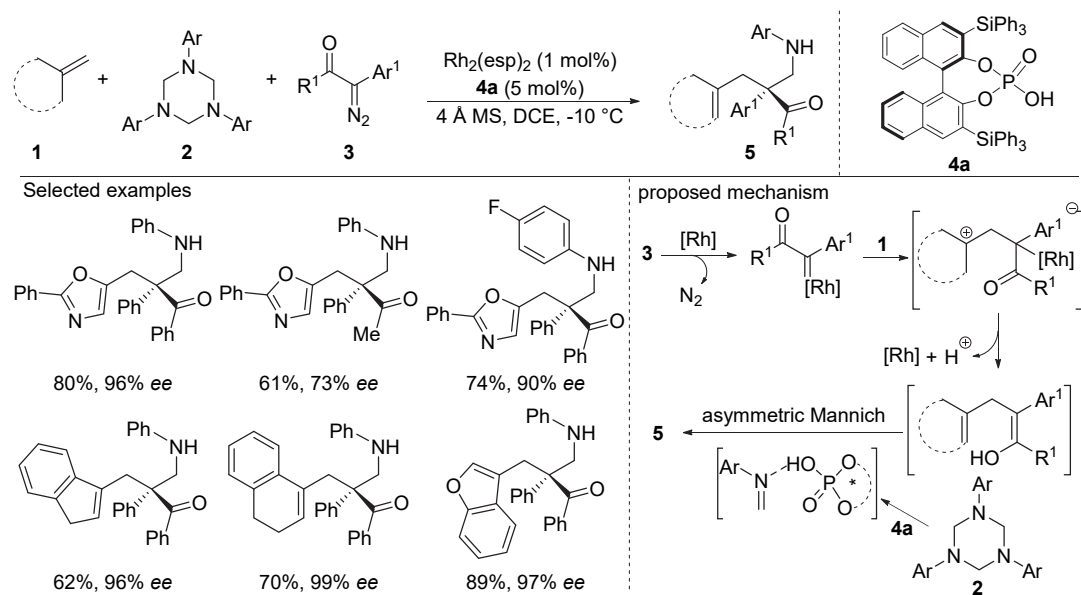
* Corresponding author. E-mail: longwuyue@xmu.edu.cn. Published online August 31, 2023.

合物, 绝大部分产物的 *ee* 值在 90% 以上. 然而, 对于烷基取代的重氮酮底物, 产物的对映选择性会明显下降. 此外, 通过关键的控制实验提出了该反应可能的反应机理, 特别是通过核磁跟踪实验验证了关键的烯醇中间体的存在, 进一步支持了该机理的合理性. 值得指出的是, 克量级实验和后续手性酮类化合物的大量衍生化实验进一步说明该方法的实用性.

最后, 作者对该手性酮产物进行了生物活性测试, 通过 CCK8 测定产物对癌细胞的抑制活性, 发现某些产

物对人结肠癌细胞(HCT116 细胞, $IC_{50}=12.99 \mu\text{mol/L}$) 表现出较高的抗癌活性, 具有潜在的药用价值.

总之, 徐新芳课题组发展了一例铑/手性磷酸共催化的不对称三组分偕二烷基化反应, 实现了含有全碳季碳手性中心的官能团化手性酮类化合物的高产率和高对映选择性合成, 该反应表现出出色的底物普适性. 生物活性测试结果表明, 该类手性酮类化合物有明显的抗肿瘤活性, 对手性药物开发提供了重要支持.



图式 3 底物普适性研究和可能的反应机理

Scheme 3 Substrate scope and proposed mechanism

References

- [1] Süss, L.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4084.
- [2] Chen, L.; Pu, M.; Li, S.; Sang, X.; Liu, X.; Wu, Y.-D.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19091.
- [3] Fan, T.; Song, J.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201678.
- [4] Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.
- [5] Rao, X.; Li, N.; Bai, H.; Dai, C.; Wang, Z.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12328.
- [6] Das, J. P.; Chechik, H.; Marek, I. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128.
- [7] Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- [8] Teng, M.-Y.; Han, T.; Huang, E.-H.; Ye, L.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3295 (in Chinese). (滕明瑜, 韩涛, 黄恩和, 叶龙武, *有机化学*, **2022**, *42*, 3295.)
- [9] Bao, M.; Zhou, S.; Hu, W.; Xu, X. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4969.
- [10] Dong, S.; Hong, K.; Zhang, Z.; Huang, J.; Xie, X.; Yuan, H.; Hu, W.; Xu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302371.

(Zhao, C.)