

具有轴手性化合物的对映选择性合成研究进展

赵熙林, 涂星宇, 李宗宣, 董锐, 蒋博, 苗志伟*

南开大学化学学院, 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071

摘要: 轴手性化合物具有独特的手性结构, 在不对称催化、医药、光电材料和天然产物等诸多领域具有重要应用。近年来轴手性化合物对映选择性合成取得了较大的研究进展, 在手性轴的类型上除了传统的C—C轴和C—N轴以外, N—N轴、C—S轴、C—O轴和C—B轴手性化合物的不对称合成也取得了新的突破。本文综述了近年来各类轴手性化合物不对称合成的研究进展, 并对该领域未来的发展方向进行了展望。

关键词: 轴手性化合物; 对映选择性合成; 研究进展

中图分类号: G64; O6

Research Progress in Enantioselective Synthesis of Axial Chiral Compounds

Xilin Zhao, Xingyu Tu, Zongxuan Li, Rui Dong, Bo Jiang, Zhiwei Miao *

State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

Abstract: Axially chiral compounds possess unique chiral structures and have significant applications across diverse fields such as asymmetric catalysis, pharmaceuticals, optoelectronic materials, and natural products. In recent years, substantial advancements have been achieved in the enantioselective synthesis of these compounds. Beyond the conventional C—C and C—N axial chiral compounds, notable breakthroughs have been realized in the asymmetric synthesis of chiral compounds featuring N—N, C—S, C—O, and C—B axes. This review summarizes the recent progress in the asymmetric synthesis of various axially chiral compounds and discusses future directions in this research area.

Key Words: Axial chirality compounds; Enantioselective synthesis; Research progress

轴手性化合物由于分子内存在不能够自由旋转的单键, 因而产生具有光学活性的构象异构体, 这一旋转受限的单键被称为手性轴^[1,2]。轴手性化合物的应用范围很广, 日益引起研究人员的重视^[3-5]。近年来轴手性化合物的对映选择性合成研究发展迅速, 目前已发现的轴手性化合物类型包括C—C轴、C—N轴、N—N轴、C—S轴、C—O轴和C—B轴手性化合物。本文综述了近年来不同类型轴手性化合物对映选择性合成研究进展。

1 碳-碳(C—C)轴手性化合物

2012年, Kazuya等人^[6]报道了钯催化杂芳烃和萘基硼酸的偶联反应构建轴手性化合物的方法。作者以取代噻吩 $\mathbf{1}$ 和具有空间位阻的芳基硼酸 $\mathbf{2}$ 为底物, 使用新建立的醋酸钯/双噁唑啉Ligand $\mathbf{1}$ /四甲

收稿: 2024-03-29; 录用: 2024-06-13; 网络发表: 2024-06-20

*通讯作者, Email: miaozhiwei@nankai.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(22071113); 福建省南平市科技项目(N2020Z008)

基哌丁氧化物体系催化反应，并加入三氟乙酸作为反应助剂，实现了噻吩C—H键的芳基化，构建了具有轴手性的2-芳基噻吩衍生物**3**，产率61%–84%，er值92 : 8–99 : 1 (图1)。2013年，该课题组又开发了钯和铁双金属催化体系，将前述反应中的取代噻吩**1**拓展到了其他芳香环化合物**4**上，在空气存在条件下实现了C—H键芳基化轴手性化合物的构建^[7]。这两种方法均具有优秀的底物适用性，能够以41%–76%的收率和大于99 : 1的er值得到目标产物，该方法为一步构建C—C轴手性化合物提供了新的合成策略(图2)。

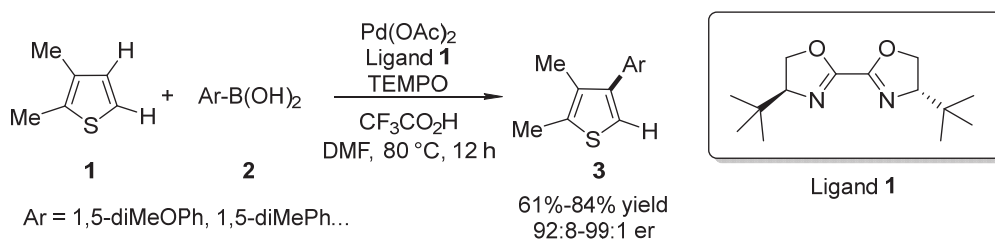


图1 钯催化芳基硼酸与取代噻吩偶联反应

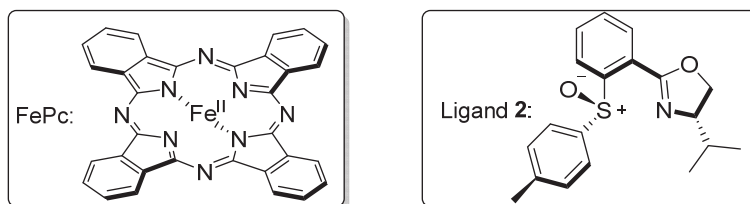
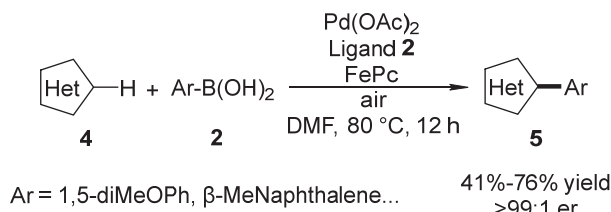


图2 钯催化芳基硼酸与杂芳烃偶联反应

2016年，Feng等人^[8]报道了由溴代芳基膦和脞催化不对称合成轴手性膦基联萘的方法。反应以1,4-二氧六环为溶剂，以叔丁醇锂为碱，溴代芳基膦衍生物**6**与芳基脞类化合物**7**在手性钯催化剂作用下发生催化不对称反应，以55%–95%的收率和86%–99%的ee值得到轴手性的膦基联萘**8**产物。反应机理如图3所示，钯催化剂与底物**6**发生氧化加成后，与脞**7**在叔丁醇锂条件下原位生成的重氮化物反应得到卡宾配位的络合物**12**，之后依次发生迁移插入和 β -H消除反应最终得到目标产物**8**。磷上的苯环与二氢萘的 π - π 相互作用被认为是控制形成轴手性的关键因素。该研究表明使用卡宾前体作为偶联反应的配体会使反应条件更加温和，从而使反应具有更广泛的官能团耐受性。

2019年，Shen团队^[9]研发了利用C2轴对称手性的N-杂环卡宾(NHC)与钯催化的Suzuki-Miyaura交叉偶联反应来合成轴手性的二芳基化合物的方法。使用低负载量(1 mol%，摩尔百分比)的钯催化剂，在温和的反应条件下即可使芳基卤化物**14**与苯硼酸衍生物**15**发生偶联，得到具有轴手性的二芳基化合物**16**，产率和ee值的范围分别是54%–98%和85%–97%。该反应的对映选择性控制来自于钯络合物中的位阻效应，如图4所示，对于四种可能的构象，仅有产物对应的构象具有位阻优势。该反应在一定程度上解决了不对称钯催化Suzuki-Miyaura交叉偶联反应在轴手性构建领域长期存在的挑战，反应立体选择性优异，且具有非常广泛的官能团和杂环耐受性。

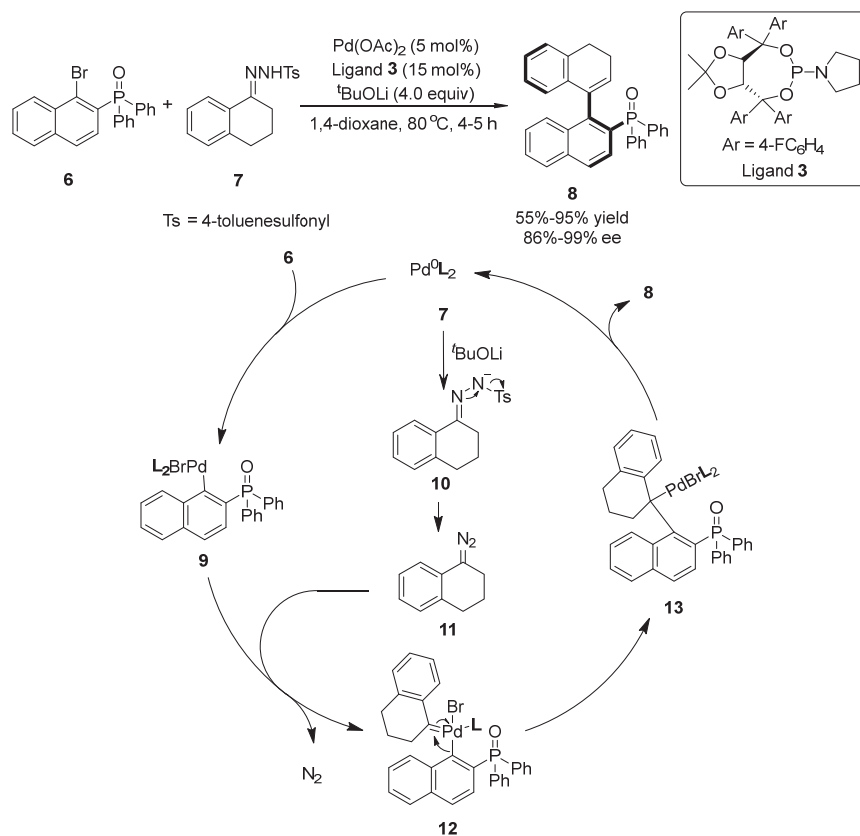


图3 钯催化溴代芳基磷与脞的偶联反应及其机理

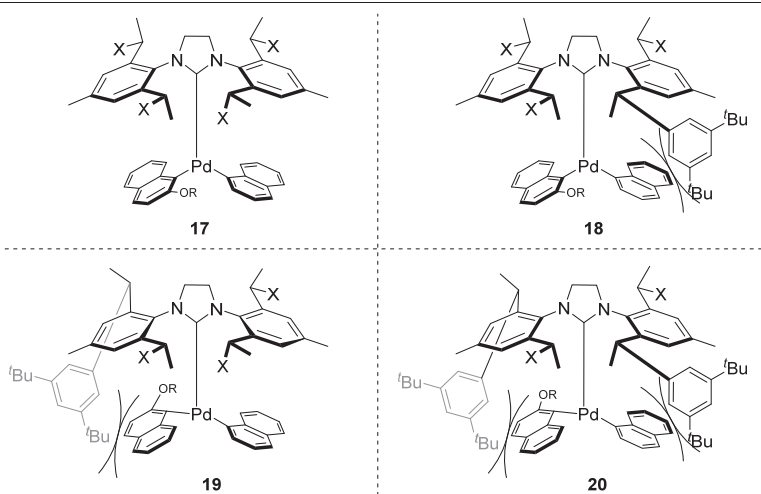
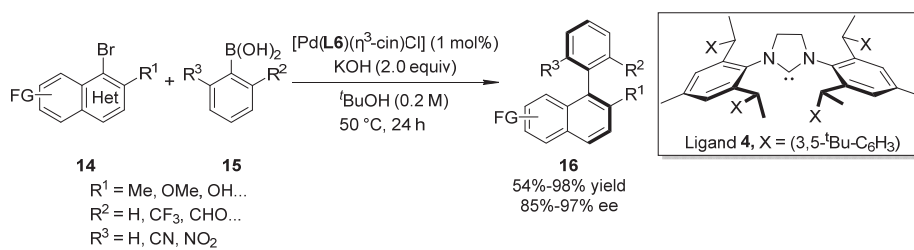


图4 钯催化Suzuki-Miyaura交叉偶联反应

2020年, Chen等人^[10]发展了具有轴手性的3,3'-双吲哚化合物的催化不对称合成方法, 通过手性磷酸(**Cat. 1**)催化3,3'-双吲哚**21**与茛三酮衍生的3-吲哚甲醇**22**的对映选择性加成反应, 产生了稳定的轴手性而避免了中心手性的产生。该反应通过动态动力学拆分(DKR)实现了手性控制, 反应过程中的关键中间体如图5所示, 手性磷酸通过氢键控制了两种底物的相对位置, 从而区分出了优势构象, 最终以20%–79%的收率和80:20–94:6的er值获得了目标产物。此外, 作者也对轴手性3,3'-双吲哚**23**的稳定性和旋转势垒进行了深入研究, 从而为这类轴向手性框架的后续研究打下了基础。

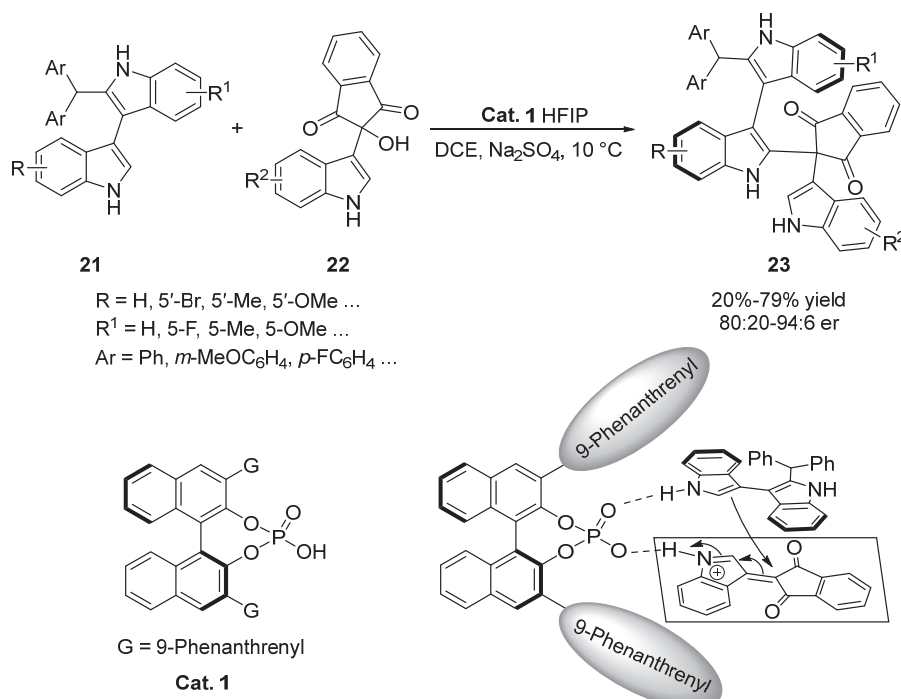


图5 手性磷酸催化合成轴手性3,3'-双吲哚化合物

2020年, Liu等人^[11]报道了通过钯和手性降冰片烯协同催化构建轴向手性联苯化合物的催化合成方法。该反应是一个三组分串联反应, 利用芳基碘化物**24**、2,6-取代的芳基溴化物**25**以及烯炔(或炔炔、硼酸等)**26**作为反应物, 在钯/手性降冰片烯Ligand **5**协同催化下发生不对称偶联反应, 能以51%–93%的收率和96%–99%的ee值得到目标产物。该反应的机理如图6所示, 芳基碘化物**24**、钯催化剂与降冰片烯Ligand **5**首先生成络合物**28**, 然后对另一底物**25**发生迁移插入反应得到络合物**29**, 随后通过还原消除和 β -C消除反应获得目标产物**27**。在反应过程中, 降冰片烯Ligand **5**有效地控制了产物的对映选择性。该合成方法具有独特的立体诱导模型、优异的对映选择性、原子经济性和底物扩展性。

2020年, 宋秋玲课题组^[12]报道了第一个铜催化偶氮萘和芳基硼酸之间的轴手性选择性Michael加成反应, 可用于构建双芳基转阻异构体。反应选择了以一种新型的BINOL衍生的亚磷酰胺Ligand **6**为手性配体, 在没有外源氧化剂的情况下, 实现了芳香Michael受体在过渡金属催化下对C(sp^2)-H的活化, 以57%–90%的产率和92.5:7.5–96:4的er值得到了具有轴手性的联萘衍生物。反应机理如图7所示, 铜催化剂与手性磷配体络合后与萘硼酸底物发生转金属化得到中间体**34**, 随后与另一底物**31**发生络合得到中间体**35**, 此时偶氮基团的活化作用与铜的络合作用使得Michael加成反应更易进行, 同时利用配体的位阻效应成功诱导了中心手性的产生, 最后通过中心手性到轴手性的转移获得了具有转阻选择性的目标产物。该反应具有良好的收率、ee值和较高的实用性。

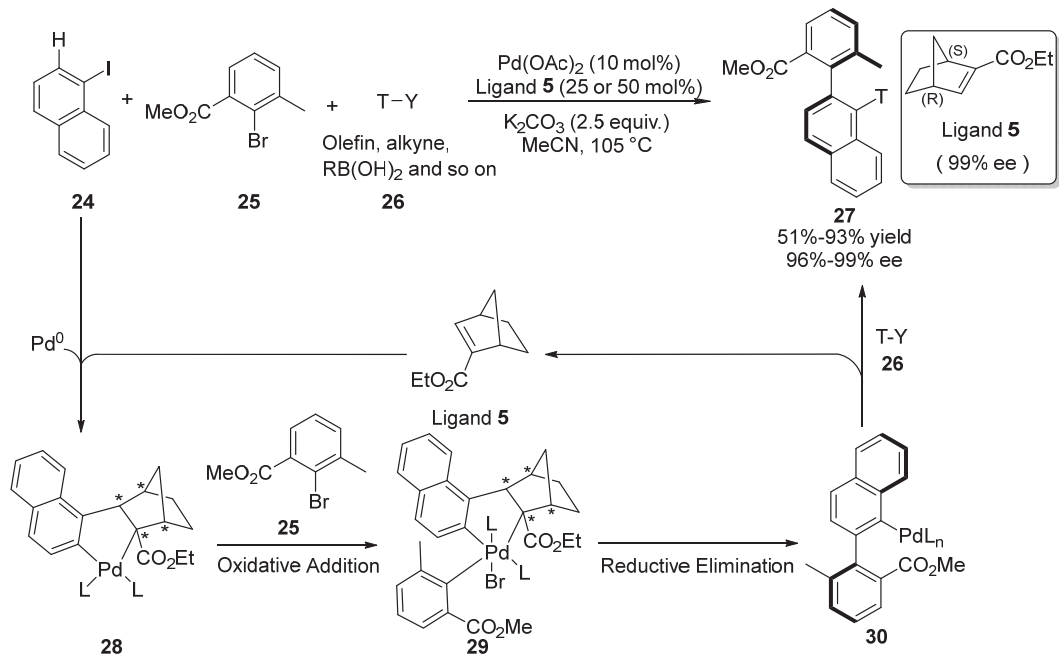


图6 钯和降冰片烯催化的三组分串联反应

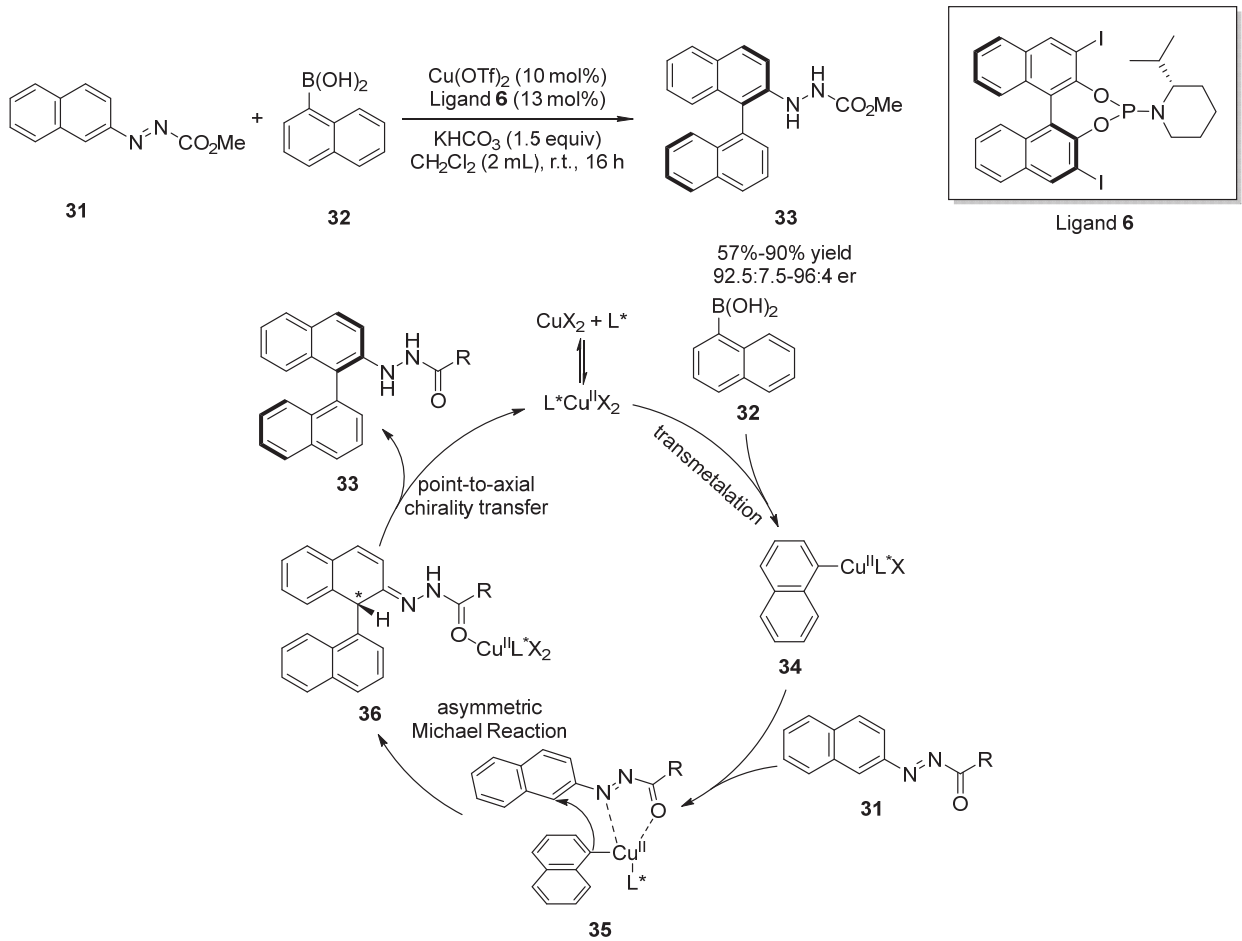


图7 铜与手性磷配体催化的Michael加成反应

目前, 构建C—C轴手性化合物的方法以金属催化的不对称交叉偶联反应为主, 这种方法通过偶联反应形成手性轴并利用手性配体控制构型, 可以得到种类丰富的骨架结构。但是仅靠不对称偶联反应构建C—C轴手性的反应模式相对单一, 同时该方法在工业应用上的成本较高, 因此研究者一直致力于发展更加高效、高对映选择性的C—C轴手性化合物的不对称合成方法, 通过发展新的合成策略, 提高C—C轴手性化合物的不对称合成效率。

2 碳-氮(C—N)轴手性化合物

2016年, 谭斌课题组^[13]借助双功能有机催化剂成功开发了一种利用有机催化不对称点击反应合成C—N轴手性化合物的方法。反应以苯酚衍生物**37**与邻叔丁基苯基三唑二酮**38**为原料, 在手性硫脲催化剂**Cat. 2**的催化下, 以乙醚为溶剂-78 °C条件下反应得到C—N轴手性产物**39**。该方法通过硫脲催化剂**Cat. 2**对三唑二酮**38**中两个反应位点的有效区分实现良好的对映选择性控制, 可以得到51%–85%的收率和90%–99%的ee值。该反应具有反应条件温和、产率高、对映选择性优异等优点, 在药物的不对称催化合成方面具有广阔的应用前景(图8)。

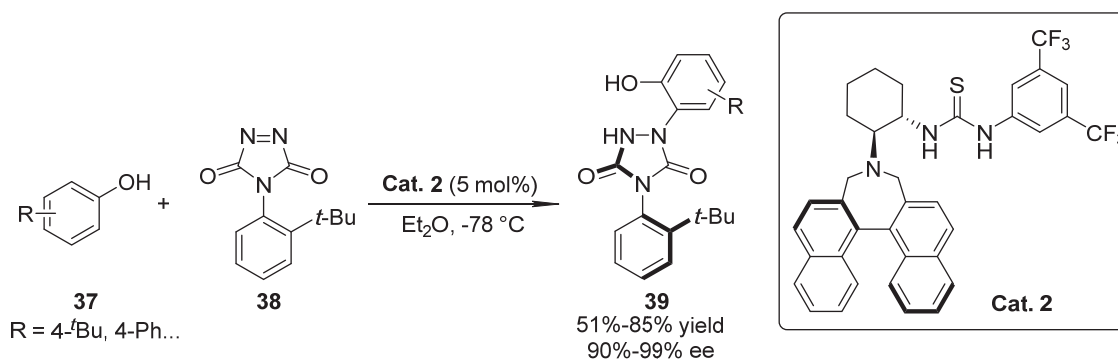


图8 硫脲类催化剂催化获得C—N轴手性产物

2016年, Liu等人^[14]成功研发了银催化高效合成轴手性八氢吡咯[3,4-c]吡咯衍生物的方法。反应利用Ag(I)催化*N*-(2-叔丁基苯基)马来酰亚胺**41**原位生成的亚甲胺叶立德, 发生1,3-偶极环加成反应得到C—N轴手性目标产, 能够以86%–99%的收率与90%–99%的ee值得到目标产物。作者提出立体选择性的来源是手性配体Ligand 7的大体积PPh₂基团和*N*-(2-叔丁基苯基)马来酰亚胺**41**的叔丁基造成的空间位阻效应, 同时手性配体Ligand 7的氨基和*N*-(2-叔丁基苯基)马来酰亚胺**41**的一个羰基之间可能存在的氢键相互作用有助于稳定过渡态**43**(图9)。产物在进行衍生化时立体选择性仍可得到保持, 由此可以合成一系列具有C—N轴手性的吡咯和多取代吡咯衍生物**42**, 使得该反应在C—N键轴手性药物合成领域具有广阔的应用前景。

2017年, 谭斌课题组^[15]首次提出了利用不对称Paal-Knorr反应制备轴手性的芳基吡咯化合物的通用方法。反应以2-乙酰-4-(3-溴苯基)-4-氧代丁酸甲酯**45**和邻叔丁基苯胺**46**为原料, 通过三氟甲磺酸铁和手性磷酸**Cat. 3**的共催化体系实现手性控制, 以85%–95%的收率和86%–97%的ee值得到具有C—N轴手性的芳基吡咯衍生物**47**(图10)。在反应过程中, 底物**45**和**46**在酸性环境下脱水形成亚胺中间体**48**, 随后发生互变异构得到烯胺中间体**49**, 同时在这一过程中, 手性磷酸通过氢键与中间体结合并实现了手性控制, 最后中间体**49**通过关环和还原消除反应得到C—N轴手性的目标产物**47**。该反应的底物适用性良好、收率和对映选择性较高, 在利用不对称Paal-Knorr反应合成轴手性化合物的研究中具有开创性意义。

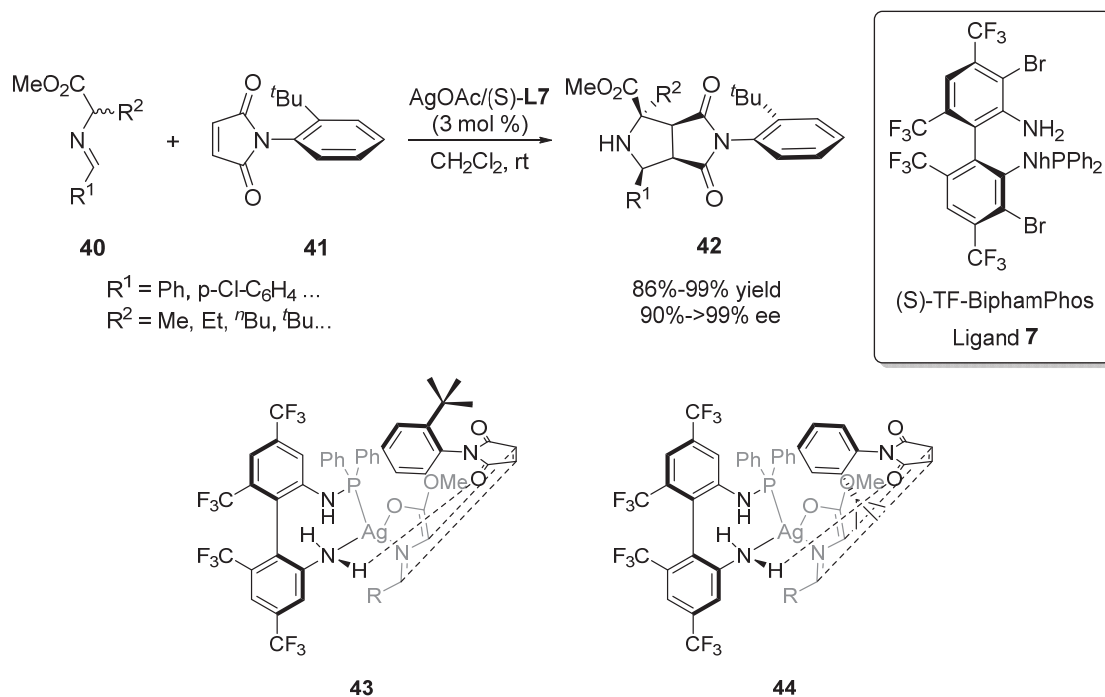


图9 银催化的1,3-偶极环加成反应

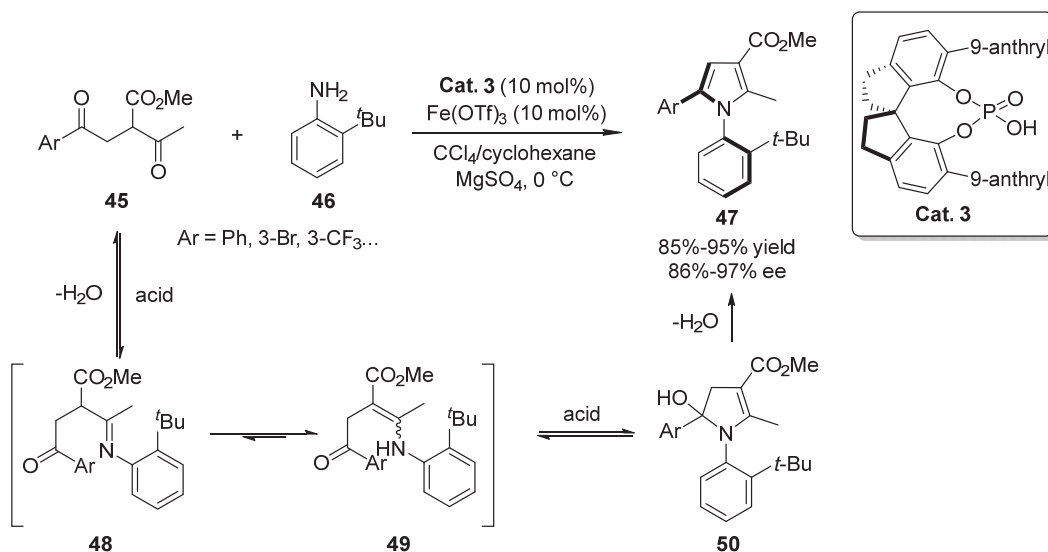


图10 手性磷酸催化的不对称的Paal-Knorr反应

2018年, Crawford等人^[16]报道了利用肽催化剂进行区域选择性溴化, 构建转阻选择性的方法。该方法以3-(3-羟基苯基)-2-甲基喹啉酮衍生物**51**为底物, 在手性肽**Cat. 4**的催化下, *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)对底物中的苯基进行选择性溴化, 最终以86%的收率和61 : 39-95 : 5的er值得到C-N轴手性产物**52** (图11)。作者对反应历程进行追踪, 证实了该手性肽催化剂的各种构象均能起到一定的催化作用, 这些构象通过分子内氢键和分子间氢键以不同的形式对反应的催化和手性控制产生影响, 这种影响使得唯一的构象得到保留, 最终实现了轴手性的控制。该工作为手性肽催化剂对映选择性催化反应提供了更详细深入的机理解释, 也为构象柔性催化剂的分析和设计提供了依据。

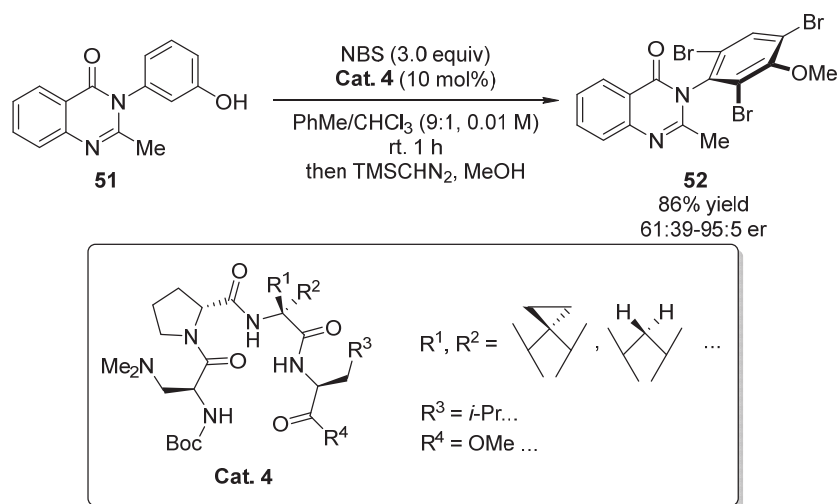
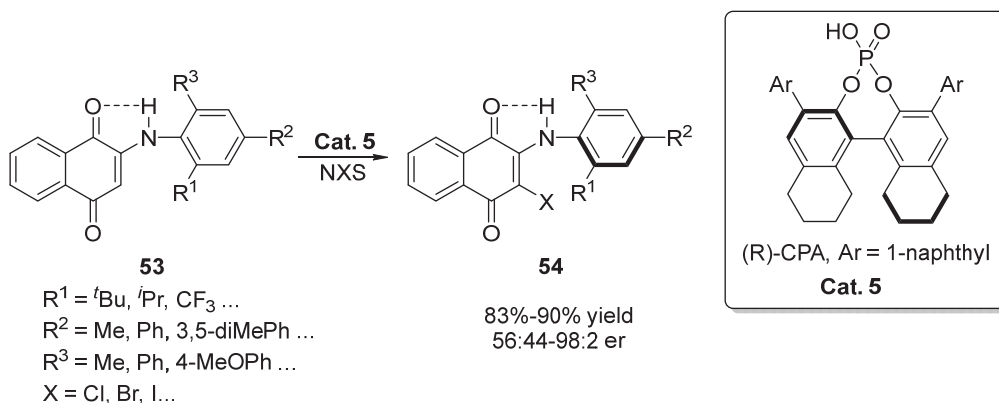


图11 胺催化的选择性溴化反应

2020年, Vaidya等人^[17]报道了一种手性磷酸催化的*N*-芳基酰胺类化合物的阻转选择性亲电卤化反应。反应使用2-(苯基氨基)萘-1,4-二酮衍生物**53**为原料, 在手性磷酸**Cat. 5**的催化下发生不对称卤化反应得到了具有C-N轴手性的卤化产物**54**(图12)。反应机理表明, 对映选择性的产生原因是分子内的羰基氧和N-H之间存在氢键, 形成五元环平面构象, 从而保证了产物的阻转异构。该反应不仅具有优异的产率(83%–90%)和立体选择性(56:44–95:5 er), 还是首例合成具有轴手性的二芳胺骨架的方法, 在药物全合成和不对称反应上具有广阔的应用前景。

图12 手性磷酸催化的*N*-芳基酰胺类化合物卤化反应

2023年, Zhu等人^[18]实现了铈催化的转阻选择性C-H烯基化反应。该反应使用苯基*N*-甲氧基氨基甲酸酯**55**和*N*-苯基乙炔基吡啶衍生物**56**为底物, 在铈金属的催化下, 25 °C反应24 h能够以46%–97%的产率和88.5:11.5–99:1的er值得到具有C-N轴手性的产物**57**(图13)。反应过程中氨基甲酸酯用于作为可自行脱去的导向基团, 在催化剂和手性配体的作用下抑制了[4+2]环化反应过程, 实现了转阻选择性的C-H烯基化反应。该反应具有优异的*Z/E*选择性、化学选择性、区域选择性和对映选择性, 在不对称合成领域可被广泛应用。

与C-C轴手性化合物相比, 利用不对称交叉偶联方法构建C-N轴手性化合物的例子明显减少, 这是因为C-N键的偶联难度要明显高于C-C键。在C-N轴手性化合物的构建过程中, 往往在底物已经拥有C-N轴的基础上, 通过去对称化、动力学拆分等方式构建轴手性。C-N轴手性化合物的

合成方法目前比较成熟，但在应用上不如C—C轴手性化合物广泛，对此类化合物的应用研究可能是未来重要的发展方向。

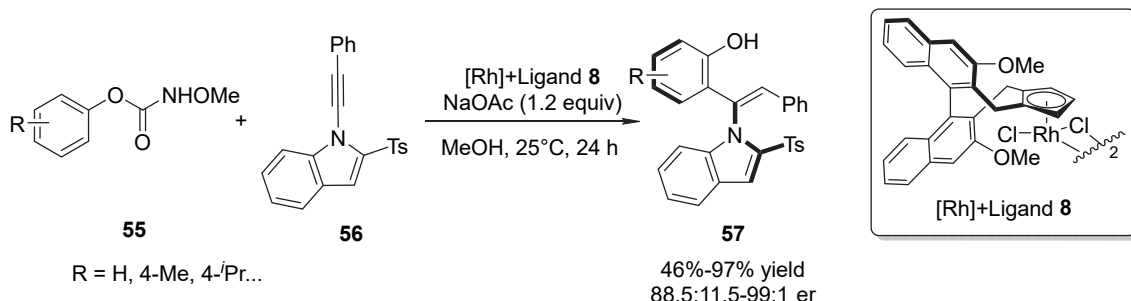


图13 铑催化的阻转选择性C—H烯炔化反应

3 氮-氮(N—N)轴手性化合物

2021年，卢一新课题组^[19]从1-氨基吡咯衍生物**58**出发，通过Morita-Baylis-Hillman (MBH)酯**59**进行烯烷基化反应，从而引入了足够的转阻，成功获得了N—N轴转阻异构体**60**(图14)。该反应在奎尼丁(quinidine)的催化下进行，实现了90%–95% ee值和80%–96%收率。通过密度泛函理论(Density Functional Theory, DFT)计算研究反应机理，作者认为吡咯环N上的酰胺基团和催化剂的羟基之间的氢键相互作用决定了手性的产生，这种氢键作用使得奎尼丁催化剂紧密靠近**58**中的吡咯环形成中间体**61**，而对于吡咯上的苯基与奎尼丁在同侧的构型**62**，会产生更大的位阻形成较高势垒，成为劣势构型。当吡咯环中的C3位乙酰基被H取代时，ee值降至36%，而当被CN取代时，ee降至4%，进一步确认了上述反应机理。

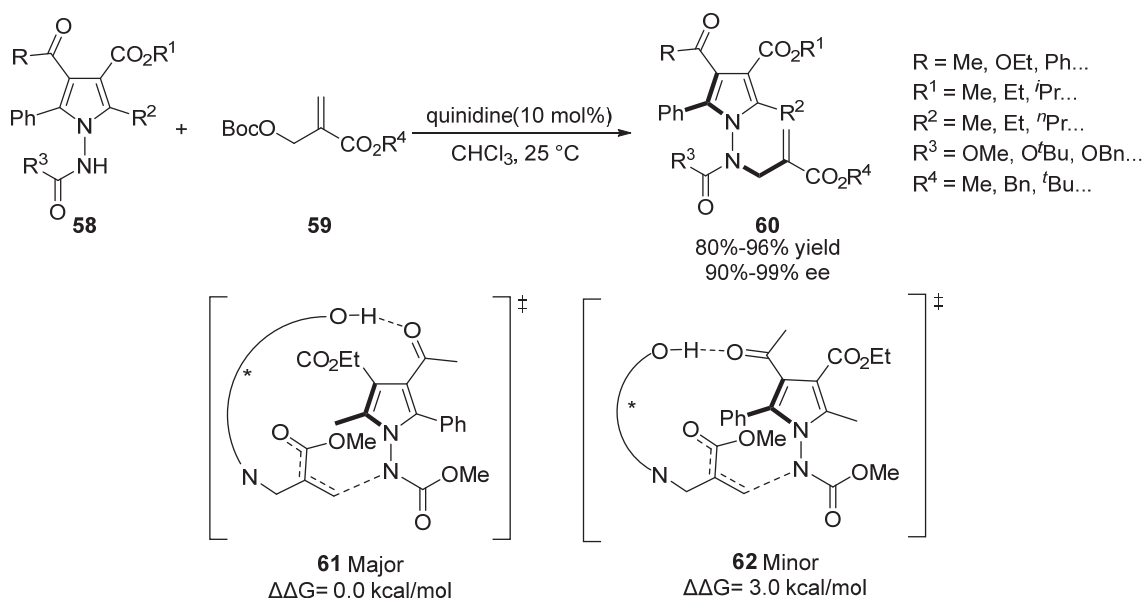


图14 奎尼丁催化的转阻选择性烯丙基化反应

2021年，石枫课题组^[20]采用全新的吡咯环合成策略，使用1,4-二酮衍生物**63**与N-氨基吡咯衍生物**66**发生不对称Paal-Knorr反应，在螺环手性磷酸Cat. **6**的催化作用下以60%–98%的产率和75%–96%的ee值合成了N-吡咯基吡咯衍生物**64**。同样的策略也可应用于N-氨基吡咯**67**合成N—N轴手性的双吡

咯类化合物**65**，产率70%–98%，*ee*值88%–97%。反应机理如图15所示，*N*-氨基吡咯衍生物**69**与1,4-二酮**68**在手性磷酸**Cat. 6**的作用下产生亚胺中间体**70**，随后异构化为烯胺中间体**71**。然后，手性磷酸通过氢键相互作用使中间体**71**活化，从而进行对映选择性分子内环化，得到具有中心手性的中间体**72**。最后，中间体**72**的手性磷酸离去并脱除一分子水生成吡咯环，从而得到*N*-*N*轴手性产物**73**。这种*N*-*N*轴分子骨架进行有价值的合成转化，在有机催化和药物化学上有着很好的应用前景。

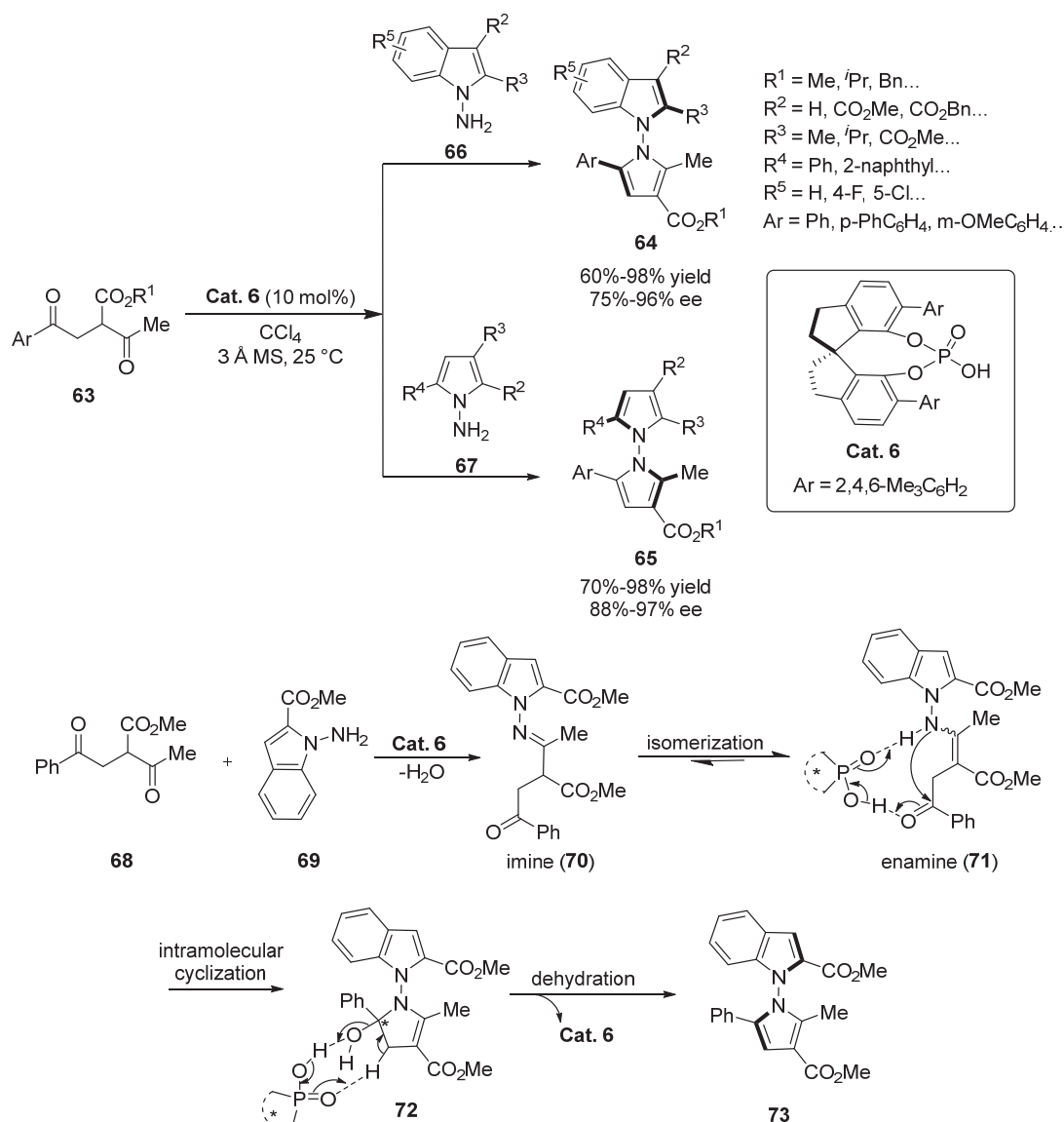


图15 螺环手性磷酸催化的不对称Paal-Knorr反应及机理

2022年，滕帆课题组^[21]报道了采用双环形成策略合成具有*N*-*N*轴手性的3,3'-双喹啉酮转阻异构体的方法。手性磷酸**Cat. 7**催化苯甲醛**75**与双邻氨基苯甲酰肼**74**发生两次环化氧化反应，以18%–91%的收率和*er*值84:16–96:4的对映选择性得到目标产物。底物**74**首先在手性磷酸的作用下与两分子苯甲醛**75**发生缩合反应，得到中间体**77**，随后通过两次分子内亲核进攻的环化反应过程得到具有中心手性的中间体**78**，最后中间体**78**被2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)氧化，中心手性转移到*N*-*N*轴上，得到具有*N*-*N*轴手性的产物**76** (图16)。

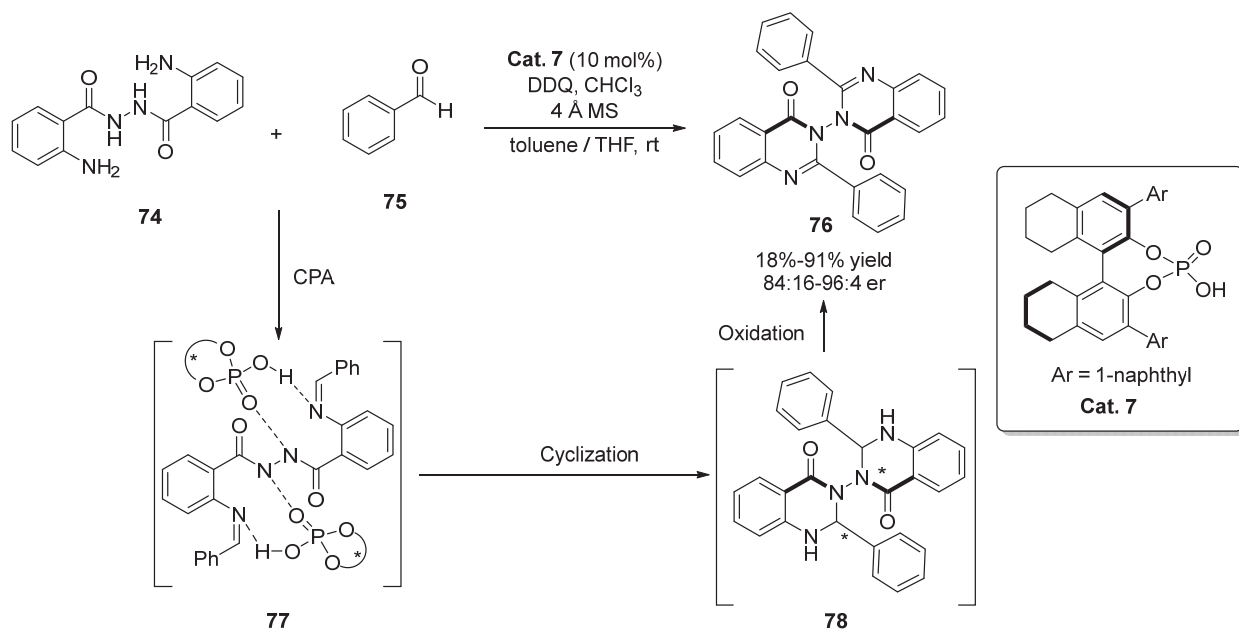


图16 螺环手性磷酸催化的不对称Paal-Knorr反应及机理

2022年,刘人荣课题组^[22]首次报道了使用瞬态导向基团(TDG)策略对吡咯进行不对称C—H活化以构建N—N轴手性的方法。反应以醋酸钯和L-亮氨酸**82**为催化剂,利用手性氨基酸**82**与底物**79**中的醛基原位生成瞬态导向基团,即可实现吡咯衍生物**79**的对映选择性C—H键活化。底物**79**首先与L-亮氨酸**82**可逆地生成亚胺中间体**83**和**84**,产率47%–88%,*ee*值94%–99%。由于空间位阻作用,**83**的C—H活化具有优势,从而得到了轴向立体富集的钯环中间体**85**。烯烃**80**迁移插入得到中间体**86**,随后发生 β -H消除和亚胺原位水解获得目标产物**81**,同时形成Pd⁰(被苯醌氧化再生为Pd^{II})并再生手性氨基酸,完成催化循环(图17)。这种多功能的C—H官能化策略使吡咯的选择性迭代官能团化成为可能,提供了有价值的复杂N—N轴手性异构体的合成手段。

2023年,游书力课题组^[23]首次报道了通过铱催化不对称C—H烷基化反应构建N—N轴手性异构体的方法。在易获得的铱前体和Xyl-BINAP的催化下,通过对咪唑-吡咯骨架进行对映选择性修饰获得了N—N轴手性产物,产率为37%–98%,*ee*值为82%–99%(图18)。在反应机理上,**87**咪唑的C—H键首先与Ir(I)络合物发生氧化加成,产生Ir(III)物种**90**。随后的迁移插入反应有两种可能性,丙烯酸酯**88**迁移插入到Ir(III)—C键形成中间体**91**(途径a),或者迁移插入到Ir(III)—H键形成中间体**92**(途径b)。最后,生成的**91**或**92**经还原消除得到产物**89**并再生阳离子铱催化剂。该反应拓展了N—N轴手性化合物的多样性,同时为N—N轴手性的构建提供了新的方法。

N—N轴手性化合物的合成研究目前相对薄弱。由于N—N键偶联的难度较大,难以选择合适的方法在构建N—N轴的同时控制产物手性,因此N—N轴手性化合物的构建多以包含N—N键的底物的环化或侧链官能化反应为主。N—N轴手性化合物的合成研究仍然需要深入地探索新的反应模式和更丰富的分子骨架。

4 碳-硫(C—S)、碳-氧(C—O)、碳-硼(C—B)轴手性化合物

2009年,Clayden课题组^[24]报道了利用手性诱导方法构建具有C—S轴手性的二芳基砜的方法。作者使用无手性的二芳基砜**93**为底物,在-78 °C四氢呋喃中用正丁基锂处理30 min后,加入手性亚砷**95**参与反应,在一个芳基的邻位引入亚磺酰基,并诱导出了C—S轴手性,以77%的收率和> 20:1的*dr*值获得目标产物**94**。轴手性的来源是亚砷侧链上的硫与砷上的氧原子之间所产生的静电相互作用。

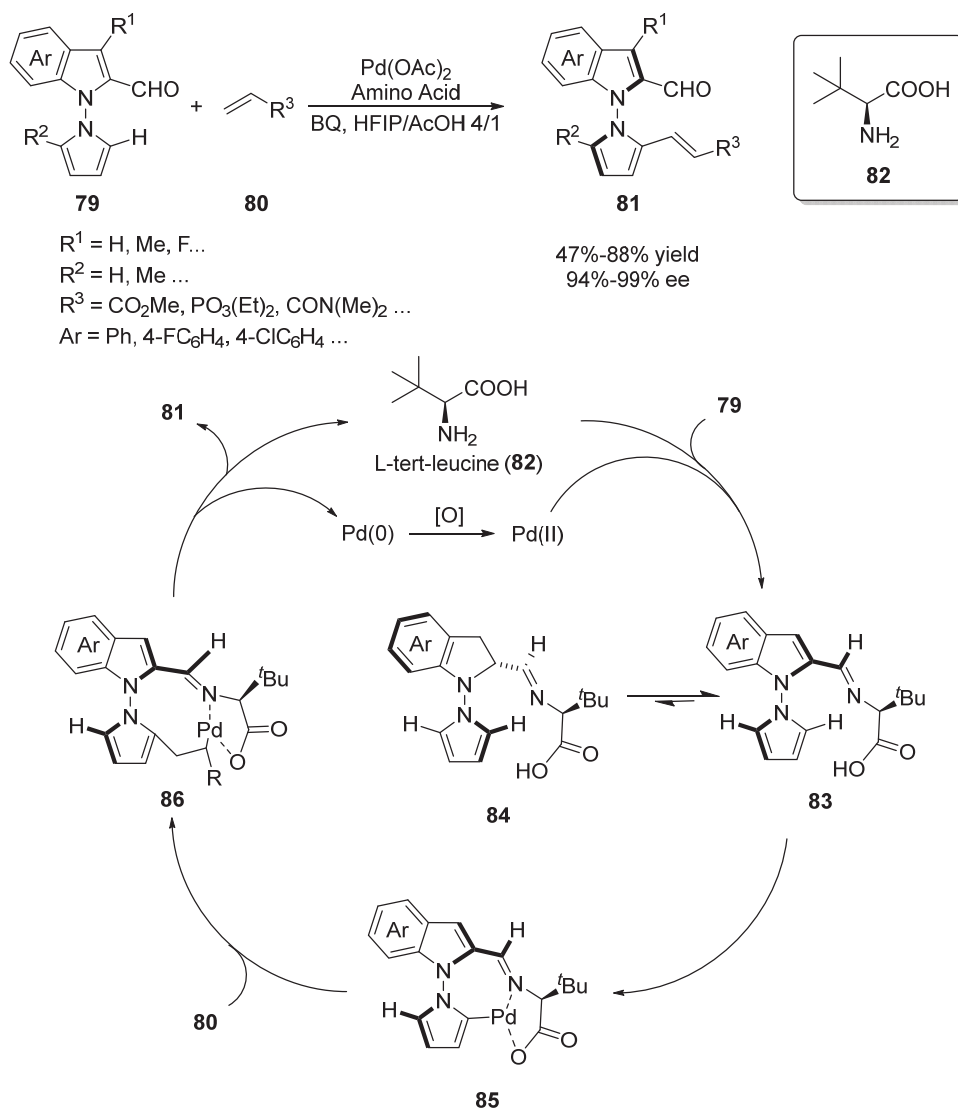


图17 以瞬态导向基团策略进行的不对称C-H键活化反应及机理

用(见图19中红色虚键), 这种相互作用使手性亚砷侧链中的芳环与二芳基砷上的芳环产生阻碍, 由此控制了反应的转阻选择性。该反应作为C-S轴手性化合物合成的首例报道, 提供了不对称催化的新型配体, 也为更多轴手性骨架的开发带来了机遇。

2023年, Biju课题组^[25]报道了N-杂环卡宾(NHC)催化的C-O轴手性的构建方法(图20)。甲苯中的三唑鎓盐**99**在DBU的作用下形成NHC作为催化剂, 二醛二芳基醚衍生物**96**和苯酚衍生物**97**在NHC催化剂和氧化剂**100**的作用下, 以60%–86%的收率和93:7–99:1的er值得到手性二芳基醚**98**。产物中的醛基可以实现多种衍生化反应, 如Wittig反应、Baeyer-Villiger反应等, 对映选择性均能得到良好保持。作为首例NHC催化形成C-O轴手性二芳基醚化合物的方法, 该研究作为合成新的转阻异构体骨架提供了可能性。

2023年, 宋秋玲课题组^[26]报道了利用钯催化的苯并氮杂硼化物对映选择性C-H烯炔化反应构建C-B轴手性的方法。带有硫醚结构的2-芳基-1,2-苯氮杂硼化物**101**与烯炔衍生物**102**作为反应底物, 在醋酸钯和D-焦谷氨酸(D-Pyr-OH)的催化下发生C-H烯炔化反应, 通过动力学拆分得到了含有C-B轴手性的产物。反应机理如图21所示, D-Pyr-OH与钯催化剂络合后与底物发生可逆的C-H活

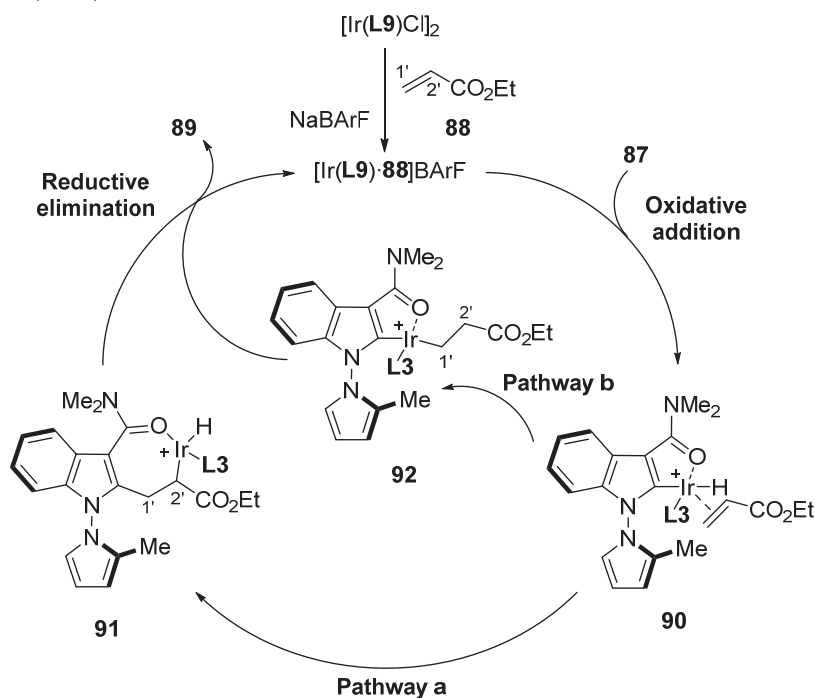
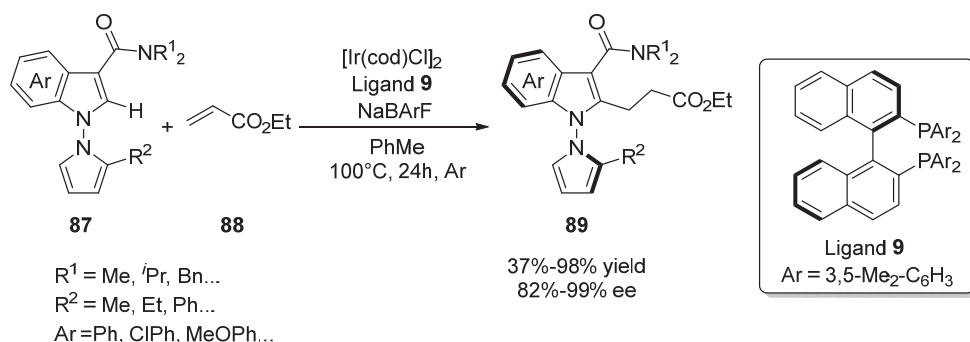


图18 铱催化的不对称C-H烷基化反应及机理

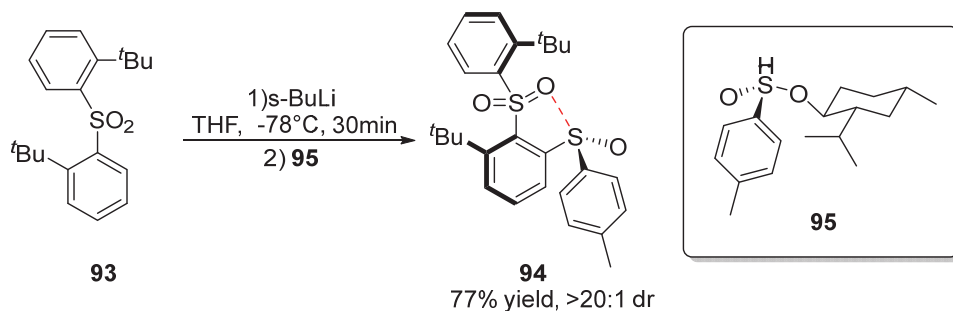
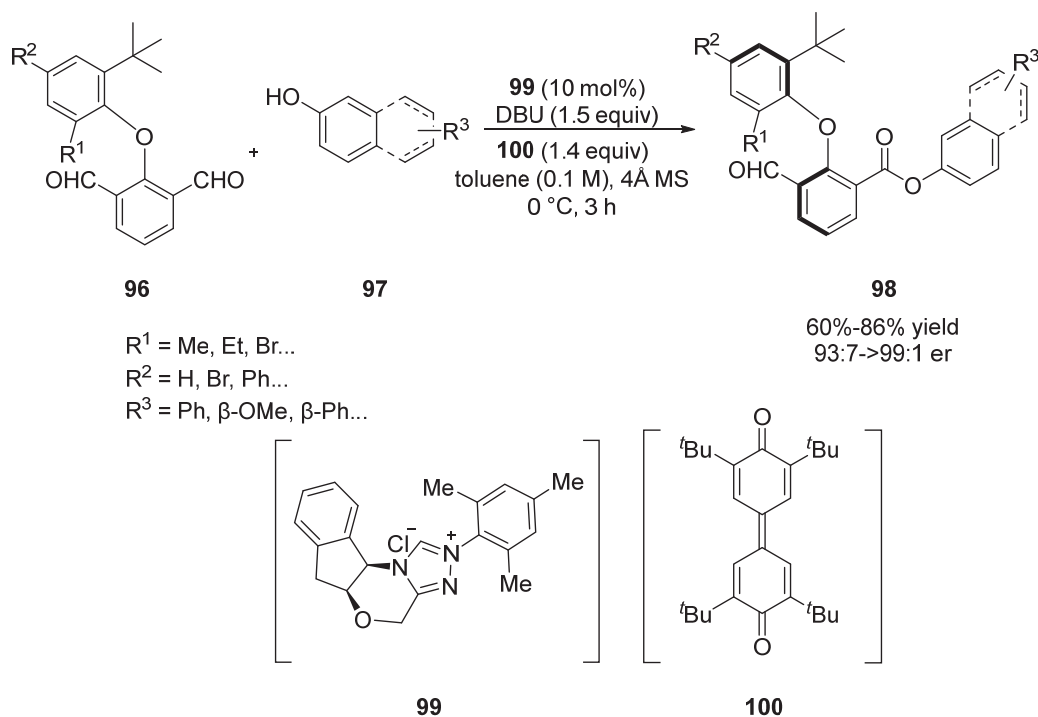


图19 手性亚砷诱导生成具有C-S轴手性的二芳基砷

电子版为彩图

化形成钯环中间体 $\mathbf{105}$ ，在这一步实现了动力学拆分和优势构型的积累。烯烃衍生物 $\mathbf{102}$ 发生迁移插入反应形成中间体 $\mathbf{106}$ 后，通过 β -H消除反应得到目标产物，且钯络合物发生还原消除和氧化再生实现催化循环，两种产物 $\mathbf{103}$ 和 $\mathbf{104}$ 产率范围分别是40%–47%和39%–45%；ee值范围分别是90%–98%和90%–99%。这项研究为构建新型的轴手性化合物骨架提供了新的思路。

图20 *N*-杂环卡宾催化构建具有C—O轴手性的二芳基醚

目前，包含杂原子手性轴构建的报道不论是在种类上还是数量上都比较少，这是因为以C—X轴为基础的化合物的旋转能垒往往小于C—C轴，这使得构建这类轴手性化合物的难度明显增加。因此，研究C—S、C—O和C—B轴手性化合物的更多合成手段，以及探索新的手性轴(如C—Si、C—P等)的构建方法是未来重要的研究方向。

5 结语

本文综述了近年来轴手性化合物对映选择性合成研究进展，目前轴手性化合物的骨架种类包括C—C、C—N、N—N、C—S、C—O、C—B轴等，其中C—C、C—N和N—N轴手性化合物的报道相对比较丰富，而C—S、C—O和C—B轴手性化合物的不对称合成还处于探索阶段。轴手性化合物在合成方法上有两大研究方向：(1) 利用底物中芳环的C—H键活化引入侧链或直接对已有的侧链进行官能化，以实现底物的去对称化或动力学拆分构建轴手性；(2) 通过两部分底物的偶联反应，例如Suzuki反应、碳卡宾偶联反应等，直接构建手性轴。对这两类方法的探索丰富了轴手性化合物的合成策略，拓宽了各种骨架分子的合成范围，也对轴手性化合物在不对称合成上的应用进行了更加深入的探索。未来轴手性化合物不对称合成研究包括三个发展方向：(1) 针对轴手性的构建往往需要昂贵的金属催化剂和手性配体、难以工业化的问题，继续探索新的轴手性构建策略，降低反应成本，将小规模实验转化为成熟的生产工艺；(2) 针对轴手性化合物手性轴种类较少的问题，开发新的手性轴(如C—Si、C—P、N—P等)，进一步拓展轴手性化合物的骨架种类；(3) 针对轴手性化合物在应用上的局限性，继续深入探索轴手性化合物在不对称催化、医药和材料等领域的应用。未来随着合成化学研究的不断深入，轴手性化合物对映选择性合成一定会迎来更大的发展。

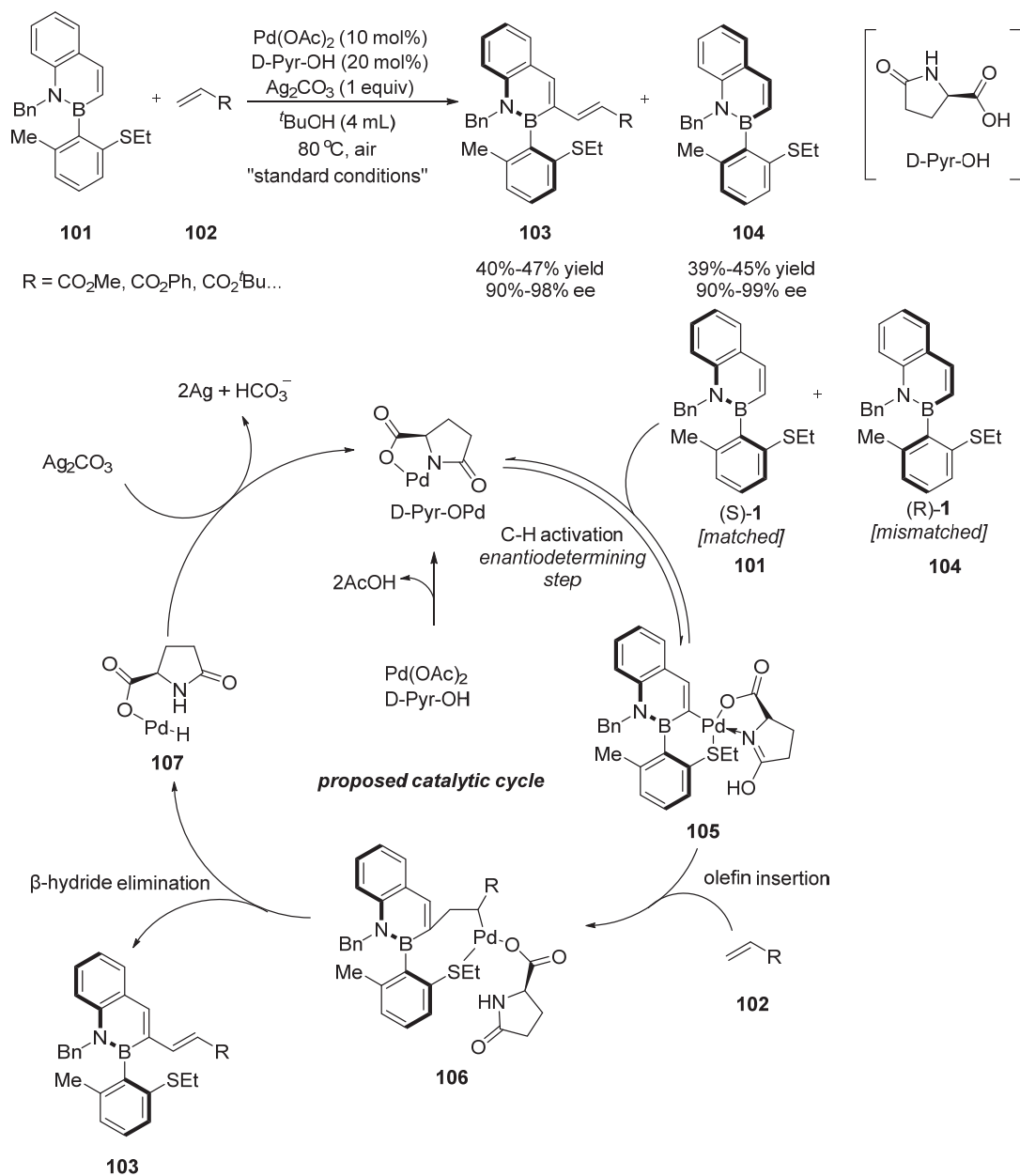


图21 钯催化的不对称C-H烯炔化反应构建C-B轴手性化合物及机理

参 考 文 献

- [1] Wang, Y. B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 534.
- [2] 王积涛, 王永梅, 张宝申, 胡青眉, 庞美丽. 有机化学(上册). 第3版. 天津: 南开大学出版社, 2009: 212-214.
- [3] Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 563.
- [4] Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 581.
- [5] Basilaia, M.; Chen, M. H.; Secka, J.; Gustafson, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2904.
- [6] Kazuya, Y.; Junichiro, Y.; Armido, S.; Kenichiro, I. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2165.
- [7] Kazuya, Y.; Hiroki, K.; Junichiro, Y.; Kenichiro, I. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3753.
- [8] Feng, J.; Li, B.; He, Y.; Gu, Z. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2186.

- [9] Shen, D.; Xu, Y. J.; Shi, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14938.
- [10] Chen, K. W.; Wang, Z. S.; Wu, P.; Yan, X. Y.; Zhang, S.; Zhang, Y. C.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10152.
- [11] Liu, Z. S.; Hua, Y.; Gao, Q. W.; Ma, Y. Y.; Tang, H.; Shang, Y.; Cheng, H. G.; Zhou, Q. H. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 727.
- [12] Yan, S. Y.; Xia, W.; Li, S. Y.; Song, Q. L.; Xiang, S. H.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7322.
- [13] Zhang, J. W.; Xu, J. H.; Cheng, D. J.; Shi, C.; Liu, X. Y.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10677.
- [14] Liu, H. C.; Tao, H. Y.; Cong, H. J.; Wang, C. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3752.
- [15] Zhang, L.; Zhang, J.; Ma, J.; Cheng, D. J.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1714.
- [16] Crawford, J. M.; Stone, E. A.; Metrano, A. J.; Miller, S. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 868.
- [17] Vaidya, S. D.; Toenjes, S. T.; Yamamoto, N.; Maddox, S. M.; Gustafson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2198.
- [18] Zhu, X. H.; Mi, R. J.; Yin, J.; Wang, F.; Li, X. W. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 7999.
- [19] Mei, G. J.; Wong, J. J.; Zheng, W. R.; Nangia, A. A.; Houk, K. N.; Lu, Y. X. *Chem.* **2021**, *7*, 2743.
- [20] Chen, K. W.; Chen, Z. H.; Yang, S.; Wu, S. F.; Zhang, Y. C.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116829.
- [21] Pu, L. Y.; Zhang, Y. J.; Liu, W.; Teng, F. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 13131.
- [22] Yao, W.; Lu, C. J.; Zhan, L. W.; Wu, Y.; Feng, J.; Liu, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218871.
- [23] Yin, S. Y.; Zhou, Q. S.; Liu, C. X.; Gu, Q.; You, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202305067.
- [24] Clayden, J.; Senior, J.; Helliwell, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6270.
- [25] Shee, S.; Rangannathappa, S. S.; Gadhav, M. S.; Gogoi, R.; Biju, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202311709.
- [26] Xu, J.; Qiu, W. H.; Zhang, X.; Wu, Z. H.; Zhang, Z.; Yang, K.; Song, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202313388.