

周波-未来三年研究计划

基于炔烃的轴手性化学

1. 研究目标

本项目聚焦于轴手性骨架的精准合成研究，充分利用炔烃类合成子的高成键效率和高原子经济性，建立炔烃的催化不对称转化新策略，为轴手性及更多复杂手性骨架的构筑提供新途径。发展具有高成键效率、无需导向基团及高对映选择性的轴手性分子多样性合成新方法，进一步应用于不对称催化、手性材料、生物活性分子等领域。

2. 研究背景

轴手性源自于阻旋异构现象造成的手性轴周围基团的非平面排列。常见的轴手性分子结构单元包括手性联芳烃、联烯、螺环烃、螺环二氢化茚等重要结构单元。轴手性骨架广泛存在于药物、天然产物和生物活性分子等之中，并且常常被用于不对称催化中的优势手性配体和催化剂。例如，化学家们发现手性 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (BINAP)、7,7'-双(二苯基膦)-2,2',3,3'-四氢-1,1'-螺环茚烷 (SDP) 等可以很好地作为过渡金属催化剂的配体在催化反应中表现出优异的不对称诱导效果。近年来，轴手性药物的开发逐渐引起了人们的重视。例如，2021 年 FDA 批准了用于治疗肺癌和结直肠癌的新型轴手性靶向药物 Sotorasib，且该类轴手性药物分子具有高旋转能垒和非构象限定的稳定手性轴。由于轴手性分子的独特生物活性、催化活性等一系列用途，其高效、高选择性构筑是合成化学中的重要研究方向之一。传统合成轴手性分子的方法还存在选择性差、原子经济性低、产物多样性受限等诸多问题。因此，发展高对映选择性、高原子经济性、符合绿色化学要求的轴手性化合物构建新方法势在必行。

炔烃是一种来源广泛的基本化工原料，兼具良好的稳定性和丰富的反应活性。炔烃的转化是有机合成化学中的基本反应类型。其碳碳三键的直接催化转化可以避免卤化物、当量金属试剂等的使用，进而使得反应具有高成键效率和高原子经济性。炔烃类化合物可在过渡金属和 Lewis 酸等的催化条件下构筑一系列 C-H 键、C-C 键和 C-X 键，并实现各类官能团化的烯烃等化合物的合成。然而，碳碳三键的直接催化不对称转化仍然具有较大的挑战性，且已发展的反应大部分集中于贵金属催化及中心手性构建。所以，若能通过碳碳三键的直接活化，发展有机小分子催化或廉价金属催化的炔烃高对映选择性转化，将为轴手性骨架的精准构筑提供绿色、高效的新策略。

3. 研究内容

(1) 有机小分子催化的炔烃不对称转化合成轴手性骨架

基于手性有机小分子催化体系的筛选及炔烃合成子的优化，发展手性 Brønsted 酸催化炔烃的不对称氧化/胺化反应、手性 Brønsted 酸催化炔烃的不对称氢官能团化反应、手性二级胺催化炔烃的不对称反应等，为具有潜在应用价值的轴手性化合物的多样性合成及精准构筑提供更为实用、高效的新型合成方法学。

(2) 廉价金属催化的炔烃不对称转化合成轴手性骨架

通过手性廉价金属配合物的设计（如铜、镍、钴等），探索其与各类炔烃合成子的反应性质，开发不对称二炔/烯炔环化反应、不对称氮原子转移反应、不对称芳氢化反应等，实现炔烃的无导向不对称转化，以更加原子经济性的方式实现轴手性功能分子的多样性合成。

(3) 更多类型手性元素的高效构筑及应用研究

基于上述轴手性的研究工作，进一步探索基于炔烃不对称转化的更多手性元素构筑，如杂原子中心手性、螺旋手性、固有手性等。通过手性化合物库的建立及构效关系研究，探索其在不对称催化、生物活性分子、光学活性材料等方面的用途。

4. 预期成果

通过本项目的实施，将开发出有机小分子及廉价金属催化的基于炔烃的多种手性分子构建新方法，高效合成多种具有潜在应用价值的手性骨架，并探究其应用价值。预计将在国内外高水平期刊上发表 3-5 篇高质量论文，培养研究生 4-6 名；积极参加国内外学术交流，更好地与同行交流学习。