



自适应动态动力学拆分可实现手性诱导随环大小变化

于帮魁, 黄汉民*

中国科学技术大学精准智能化学全国重点实验室, 合肥 230026

* 联系人, E-mail: hanmin@ustc.edu.cn

Adaptive dynamic kinetic resolution enables tunable chiral induction via ring-size variation

Bangkui Yu & Hanmin Huang*

State Key Laboratory of Precision and Intelligent Chemistry and Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

* Corresponding author, E-mail: hanmin@ustc.edu.cn

doi: [10.1360/CSB-2025-5314](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5314)

在微观分子世界, 许多重要的有机分子如同左右手一样, 存在互为镜像却无法完全重合的“对映异构体”现象, 即手性。尽管它们拥有相同的原子组成和化学键, 仅仅三维空间排列不同, 但这微小差异在生命系统中常产生截然不同的效应。因此, 高效合成单一、高对映体过量(高ee值)的特定手性分子, 是药物研发、精细化工及材料科学领域的核心目标。

然而, 自然界天然存在或化学家初始合成的化合物, 常为两种对映体等量混合的“外消旋体”。如何高效、经济地拆分这对“双胞胎”, 获取单一手性分子, 是长久以来的重大挑战之一。动态动力学拆分(DKR)作为解决这一挑战的关键策略, 完美融合了立体选择性催化和动态平衡原理, 成为高效合成药物中间体、天然产物及精细化学品等关键手性分子的重要方法^[1]。动态动力学拆分通过巧妙利用手性底物的外消旋化与催化条件下的对映选择性反应, 理论上可将外消旋混合物几乎定量转化为对映体富集产物(产率接近100%)^[2]。其核心在于手性催化剂的精准立体控制, 其特定的立体化学环境通常决定了产物的绝对构型。然而, 传统动态动力学拆分方法依赖固定的催化剂参数, 在一定程度上限制了立体化学结果的可调性(图1(a))。针对这一局限, 我们基于三元环钯络合物(Huang Complex)^[3]非对映异构体之间的动态互变特性, 创造性地提出了“自适应动态动力学拆分”(Adaptive DKR)的新概念。这一策略重塑了催化过程中立体化学控制的预期: 在相同的手性催化剂体系和完全相同的反应条件下,

仅需改变环化产物的环大小, 即可实现对产物立体构型的“自适应反转”(图1(b))。该研究成果发表于*Nature Chemistry*^[4]。

药物开发研究表明, 在结构相似的手性杂环化合物中, 环的大小或立体构型的细微变化, 常导致其药理活性、毒性及代谢特性等关键生物化学性质产生显著差异^[5,6]。因此, 在药物化学领域, 对结构类似但包含不同环尺寸及环上立体中心构型各异的分子家族进行系统研究至关重要。然而, 尽管这类分子在结构形式上具有相似性, 合成环尺寸各异且立体化学多样的分子家族通常极具挑战。传统方法需要针对每种环大小和非对映体构型独立开发合成路线并优化反应条件, 导致效率低下且成本高昂。因此, 开发一种能够“自适应”于不同环尺寸并实现立体构型精准调控的普适性催化体系至关重要, 并将显著提升药物先导化合物库的构建效率。

基于本课题组发展的三元环钯活性中间体化学, 我们巧妙地利用不同胺烷基三元环钯络合物及其异构体能够通过C-N键复分解过程互相转变的特性, 创新性地将手性诱导步骤与催化剂-底物结合步骤进行“解耦”。这一设计使得手性控制融合于后续转化过程, 促使原位生成的环钯中间体的立体构型能够根据成环过渡态的能量差异进行动态互变, 最终实现随环尺寸变化而发生的产物立体构型“自适应反转”。基于此创新机制, 我们发展了一类高效的钯催化不对称环化反应。该策略的核心突破在于: 使用完全相同的手性双膦配体螯合的钯催化剂体系, 仅需改变胺基二烯底物的链长(即调控目标

引用格式: 于帮魁, 黄汉民. 自适应动态动力学拆分可实现手性诱导随环大小变化. 科学通报, 2025, 70: 4589–4591

Yu B, Huang H. Adaptive dynamic kinetic resolution enables tunable chiral induction via ring-size variation (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2025, 70: 4589–4591, doi: [10.1360/CSB-2025-5314](https://doi.org/10.1360/CSB-2025-5314)

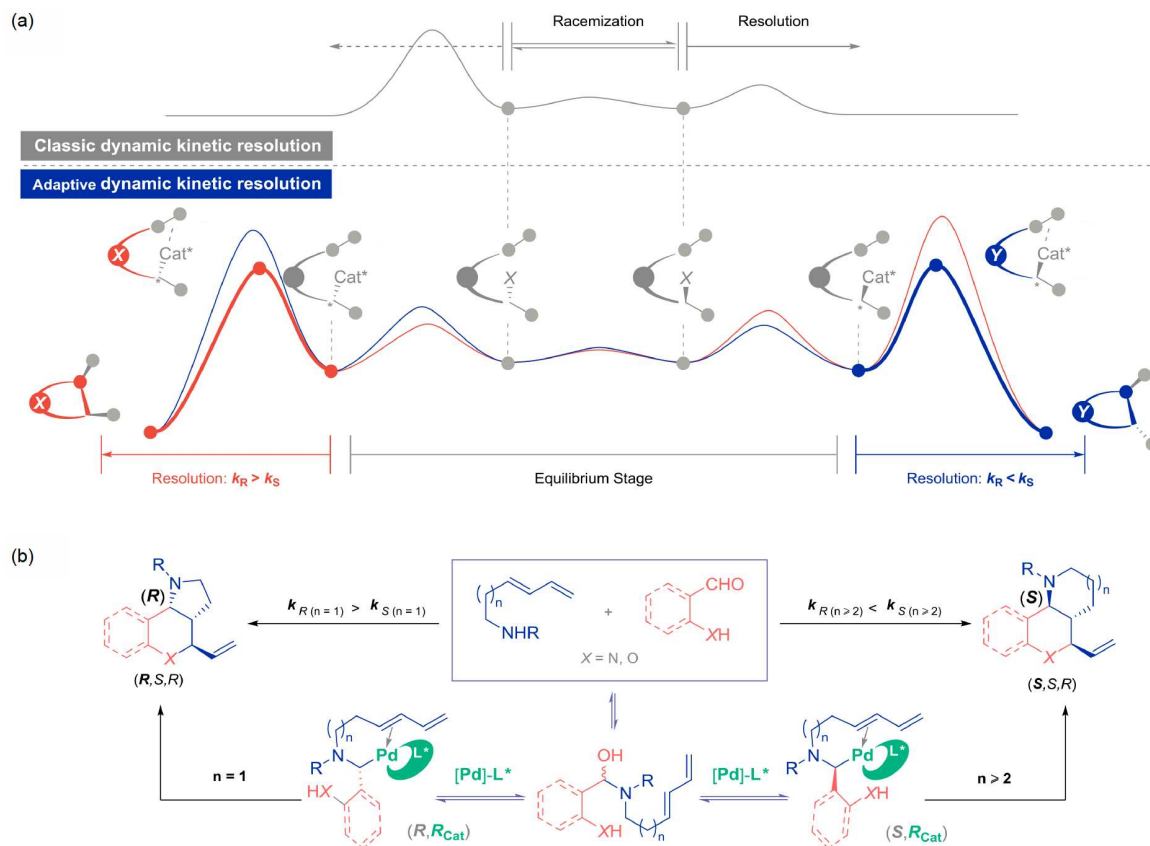


图1 (网络版彩色)自适应动态动力学拆分的核心概念与应用。(a)经典与自适应动态动力学拆分对比；(b)自适应动态动力学拆分通过环尺寸实现手性诱导

Figure 1 (Color online) The core concept and application of adaptive dynamic kinetic resolution. (a) Classic versus adaptive dynamic kinetic resolution. (b) Adaptive dynamic kinetic resolution enables alteration of chiral induction with ring sizes

产物的环尺寸),即可精准实现产物分子中氮原子邻位手性中心立体构型的“自适应反转”。该反应具有优异的底物普适性,兼容多种水杨醛、邻氨基芳香醛、胺烷基醛及胺基二烯底物,能够以良好的收率、非对映选择性和对映选择性一步构建含有多个连续手性中心的结构多样的氮杂多环化合物。更重要的是,利用自适应动态动力学拆分策略作为关键的手性骨架构建步骤,从商业可得原料出发,仅用9步即可完成天然产物(-)-Martinelllic acid^[7]的全合成,总产率达11%,充分彰显了该策略在复杂分子合成中的用途(图2)。

总之,这种自适应动态动力学拆分的催化策略代表了一项概念性创新。它通过融合“刚性”不对称催化框架与立体化学平衡的动态特性,成功解决了不对称合成中长期存在的挑战——即构建不同绝对构型的连续立体中心通常需依

赖不同催化剂或反应条件的难题。本策略的核心优势在于其良好的自适应性:仅需通过底物设计(调控环尺寸),完全相同的催化体系即可自动适应不同的立体化学需求,简化了合成复杂手性分子的工艺流程。这种高度灵活性有望加速药物化学和材料科学领域中复杂手性分子的发现与制备。尽管当前研究聚焦于钯催化体系及氮杂多环骨架,其揭示的深层原理——非对映异构体动态互变与环尺寸介导的手性诱导机制——标志着不对称催化领域的一次范式转变。这种能够根据底物细微结构变化(如环尺寸)进行“手性自适应”的催化理念,为连续立体中心的精准控制注入了灵活性与精确度。它不仅为现有金属催化不对称反应的发展提供了驱动力,更重要的是,其揭示的通用设计原理将为有机金属化学与不对称合成的交叉领域开辟广阔的探索空间。

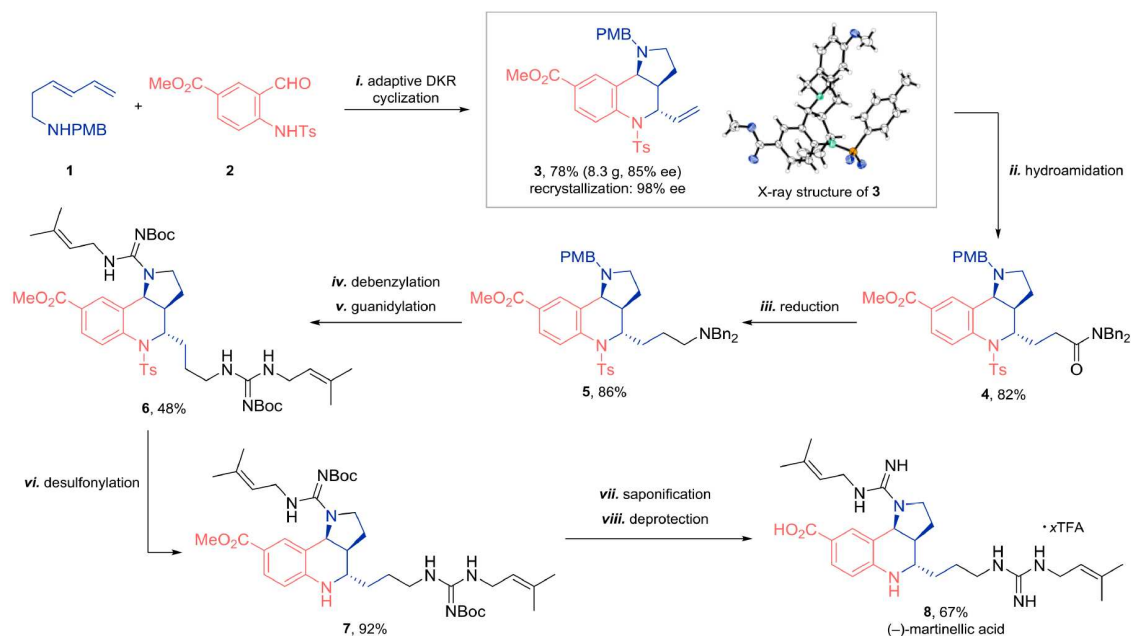


图 2 (网络版彩色)自适应动态动力学拆分助力马丁利酸的高效全合成

Figure 2 (Color online) The total synthesis of (-)-martinellic acid facilitated by adaptive dynamic kinetic resolution

推荐阅读文献

- 1 Pellissier H. Chirality from Dynamic Kinetic Resolution. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2011
- 2 Huerta F F, Minidis A B E, Bäckvall J E. Racemisation in asymmetric synthesis. Dynamic kinetic resolution and related processes in enzyme and metal catalysis. *Chem Soc Rev*, 2001, 30: 321–331
- 3 Zhang H, Jiang T, Zhang J, et al. Catalytic reactions directed by a structurally well-defined aminomethyl cyclopalladated complex. *Acc Chem Res*, 2021, 54: 4305–4318
- 4 Yu B, Huang Y, Zhang H, et al. Adaptive dynamic kinetic resolution enables alteration of chiral induction with ring sizes. *Nat Chem*, 2025, 17: 1256–1264
- 5 Hu Y, Stumpfe D, Bajorath J. Recent advances in scaffold hopping. *J Med Chem*, 2017, 60: 1238–1246
- 6 Schneider G, Clark D E. Automated *de novo* drug design: are we nearly there yet? *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 10792–10803
- 7 Haarr M B, Sydnes M O. Synthesis of the hexahydropyrrolo-[3,2-c]-quinoline core structure and strategies for further elaboration to martinelline, martinellie acid, incarganine B, and seneciobipyrrolidine. *Molecules*, 2021, 26: 341