

· 研究进展 ·

高选择性的有机合成新反应与新策略研究进展

冯小明^{1*} 刘小华¹ 陈应春² 秦勇² 刘波¹
宋振雷² 杨劲松² 胡常伟¹

(1. 四川大学化学学院, 成都 610064; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

[摘要] 本文基于“高选择性的有机合成新反应与新策略”国家自然科学基金创新研究群体部分研究成果, 系统综述了在不对称催化合成新催化剂和新机制、有机合成新试剂及天然产物全合成等方面的研究进展。本研究群体发展了具有自主知识产权的新型“优势”手性双氮氧酰胺—金属配合物催化剂和新型开链胍类催化剂, 在新反应和有重要用途的手性化合物的高选择性合成方面取得了优秀的结果; 发展了手性有机胺类小分子的三烯胺催化新模式, 实现了远程手性控制。基于串联反应策略、仿生策略及汇集成策略等, 完成了多个复杂结构和重要活性天然产物的高效全合成, 发展了一些有重要用途的药物分子的合成新途径。

[关键词] 不对称催化; 手性配体; 手性有机小分子; 天然产物全合成

社会进步和科学技术的发展, 要求化学家创造具有新功能的物质来满足新的需要, 亟须发展新方法、新反应和新策略, 为实现“完美的反应化学”而努力, 即“以 100% 的选择性和 100% 的收率, 只生成需要的产物而无废物产生”。为实现这一理想目标, 我们需要从基本反应出发, 开展具有高化学选择性、区域选择性、立体选择性、节约资源、保护环境的新反应、新方法、新策略和新的全合成途径研究。针对目前若干合成反应活性差、选择性不高、反应条件不够温和、普适性不强等挑战性问题, 我们从有机合成反应方法学研究入手, 加强不对称催化反应研究, 发展出具有原始创新性、高效、广谱的催化剂以及新反应、新策略; 利用仿生合成和汇集成策略及新试剂的发展, 完成若干具有重要生物活性的功能分子、天然产物和药物中间体的高效合成。

1 不对称催化合成中的新催化剂、新反应和新催化模式

手性化合物如手性药物、农药、食品添加剂等与人类健康紧密联系, 发展精准高效、具有原创性、原子经济性和环境友好的不对称催化方法来合成手性

化合物是当前合成化学研究的前沿和挑战性问题。手性配体和催化剂是不对称催化的关键, 决定了手性化合物合成的效率和选择性^[1]。除酶外, 手性催化剂的种类主要包括金属配合物催化剂和手性有机小分子催化剂。目前, 已发展了上千种手性催化剂以满足不同催化反应的需要。优势手性配体和催化剂能够高效高选择性地催化多种不同类型的反应。目前, 国际上公认的优势手性配体和催化剂体系有十多个, 包括含磷配体(如 BINAP、bisphosphacycle 和 Josiphos)、含氮配体(如恶唑啉)、含氮磷类配体(如 PHOX)、含氧氮类配体(如 salen、BINOL 和 TADDOLate), 以及辛可宁类生物碱和脯氨酸衍生物类有机小分子催化剂。我国化学家发展的优势手性配体以周其林院士的螺二氢茛苈骨架衍生物为代表^[2]。尽管如此, 已经发展的手性催化剂还远不能满足不对称催化反应的多样性和普适性要求; 同时缺乏对不对称催化反应中手性传递和诱导的规律性认识, 从而导致催化剂设计缺乏指导性。

围绕不对称催化合成的核心科学问题, 研究群体在新催化剂设计、催化新反应和催化新模式方面取得了如下 3 方面的优异结果。(1) 发展了具有柔

收稿日期: 2017-05-22; 修回日期: 2017-07-18

* 通信作者, Email: xmfeng@scu.edu.cn

性构象的优势双氮氧配体和系列手性 Lewis 酸催化剂,打破了以往优势手性配体刚性骨架的要求;建立了具有“手性口袋效应”的催化剂模型,通过系列不对称催化反应活性和选择性控制的研究,总结出一些手性控制和传递的规律;在此基础上实现了一些不对称催化新反应。(2) 通过分子内氢键稳定胍基构象的策略发展了一类新型的开链胍—酰胺有机小分子催化剂和配体,拓展了胍类催化剂的应用范围。(3) 发展了胺类有机小分子催化剂的三烯胺催化新策略,实现了远程手性控制。

1.1 “优势”双氮氧配体和不对称催化新反应

结构刚性是以往“优势”手性配体的基本骨架特征。我们以手性氨基酸和胺类化合物为原料,设计合成了具柔性直链烷基链接的 C_2 对称双氮氧酰胺化合物(图 1),它可以直接作为手性有机小分子催化剂。进一步研究发现,对于这类双氮氧酰胺化合物,利用 2 个胺氧和 2 个羰基氧分别与金属离子(包括主族、过渡金属和镧系金属等 20 多种)的配位,可构建以金属为中心的三环八面体结构,形成具有最佳“手性口袋效应”的手性催化剂,从而建立结构多样性、可满足不同反应需求的手性双氮氧—金属配合物催化剂库,高效高选择性地实现 40 多类重要不对称催化反应(图 2)^[3]。这类双氮氧酰胺化合物代表了一类新型“优势”手性配体^[4]。研究工作突破了对优势配体刚性骨架的传统要求,为新型手性催化

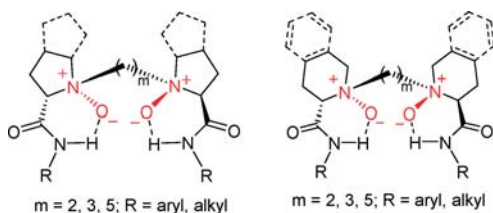


图 1 手性双氮氧配体的通用结构

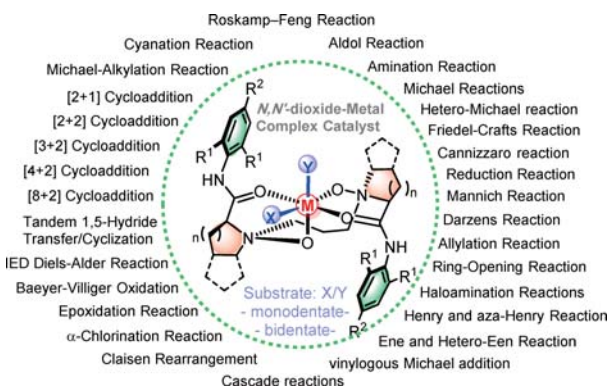


图 2 手性双氮氧—金属配合物催化不对称反应

剂的设计提供了新思路。J&K 试剂公司对发展的手性双氮氧配体已商品化生产和销售,国内外多个研究单位和公司成功地将其用于基础研究和手性药物研发中。

这类新型配合物作为手性 Lewis 酸催化剂,可与多种类型的底物或试剂通过双配位或单配位的形式络合,降低反应的活化能;可通过手性配体骨架单元的可变性调节立体电子效应,将催化剂的手性有效传递到产物,从而获得很好的收率和立体选择性。这类新型配合物对一些经典的不对称催化反应,如多种亲核试剂对醛、酮、亚胺、 α 、 β -不饱和化合物的加成反应和环化反应,都能获得优异的结果^[3]。手性双氮氧—金属配合物,尤其是与稀土金属形成的催化剂,还显示了一些独特的催化性能,可高效高选择性地催化一些具有挑战性的不对称新反应。以下举例说明。

α -重氮酯与羰基化合物的反应历程复杂多样,其化学/立体选择性控制难度大。以手性氮氧-Sc(OTf)₃配合物为催化剂,我们实现了首例高效高选择性的催化不对称 Roskamp 反应。该反应的催化剂用量可降低至 0.05 mol%,反应经简单过滤操作即能实现催化剂与产物的分离,避免了柱层析等其他条件导致的产物消旋化,从而得到高光学纯的 β -酮酯化合物(图 3a)^[5]。该反应被编入 Elsevier 出版的《Organic Synthesis Based on Name Reactions (第三版)》中,并被冠名为“Roskamp-Feng 反应”^[6],也改写了有机化学教科书上“尝试制备手性中心位于 2 个羰基之间的光学活性 β -酮酯是愚蠢行为”的观点^[7]。在手性氮氧-Sc(OTf)₃配合物催化 α -取代重氮酯与酮的反应中, α -重氮酯首次作为亲电试剂参与羰基 α -位的直接胺化反应,反应条件温和,底物普适性广泛,产物的收率和对映选择性高,为酮的直接 α -胺化反应提供了新方法(图 3b)^[8]。

烯酮的双官能团化反应需要解决反应的区域选择性和反应中间体的消旋化等问题。在手性氮氧-Sc(OTf)₃配合物催化剂条件下,成功实现了烯酮与卤源/氮源的三组分反应,区域专一性和高对映/非对映选择性地发生卤胺化反应,催化剂用量可低至 0.05 mol%^[9]。这一催化体系还可用于烯酮的不对称卤羟化反应等^[10]。利用双氮氧-Sc(OTf)₃配合物催化不对称 Baeyer-Villiger 氧化反应^[11],实现了前手性环己/丁酮的去对称化和消旋 2-取代环己酮的动力学拆分,对映选择性高,是该反应普适性最强的催化体系。同时在动力学拆分反应中,得到了迁移

规律异于常规 Baeyer-Villiger 氧化反应的 ϵ -内酯化合物(图 4),为深入理解不对称反应中手性诱导和控制规律提供了重要基础。此外,我们还实现了新型供/吸电子偕二酮取代环丙烷的不对称开环反应,以苯胺和邻苯二胺为亲核试剂,分别得到手性 2,3-二氢吡咯化合物^[12]和苯并咪唑衍生物^[13],为这些杂环化合物的构建提供了新方法。通过手性双氮氧—金属催化,还实现了不对称串联反应中多手性中心化合物的一步合成,如 3-位缀有异腈取代基的吡啶衍生物与丙二酸亚烷基酯发生不对称 Michael 及串联反应,合成了耦合的多环吡啶衍生物(许多生物碱的核心骨架)^[14]。这些不对称催化新反应的实现,充分显示了手性双氮氧—金属配合物作为手性 Lewis 酸催化不对称反应的独特性。

双催化剂可以促使单一催化剂不能实现的新型反应的发生。相比于小分子/金属协同催化不对称反应,金属/金属协同催化剂在不对称反应中的应用

很少。后者主要存在难点:手性配体需要对两种不同金属有足够的区分性,即配体与其中一种金属能够很好配位以形成配合物,并且跟另一种金属几乎没有配位,两种金属及抗衡离子间相互没有干扰。我们结合硬软酸碱理论,手性双氮氧作为较硬的配体,与较硬的 Lewis 酸结合形成手性 Lewis 酸催化剂,而通过软金属促进底物生成活性中间体,从而实现了金属/金属协同接力催化。例如,利用 Au(I)/手性氮氧—Ni(II)配合物协同催化炔醇或炔酰胺的醇/胺化—反电子需求 Diels-Alder 反应,高收率、高对映和非对映选择性地得到了手性螺环化合物(图 5a)^[15];利用该双金属接力催化策略,成功地以简单的炔酯和烯丙醇为原料,高效高选择性地合成了手性支链非环状 α -烯丙基- β -羰基酯类化合物(图 5b)^[16]。这些研究结果显示了手性双金属催化策略的优势,为进一步扩展手性双氮氧在不对称催化反应中的应用提供了方向。

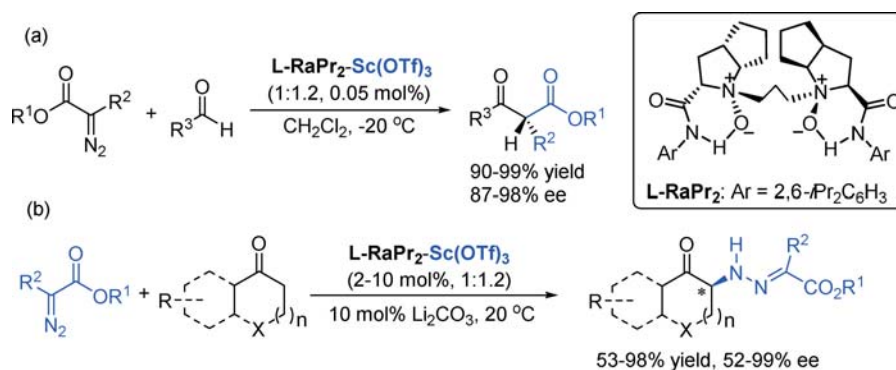


图 3 催化 α -重氮酯与羰基化合物的多样化不对称反应

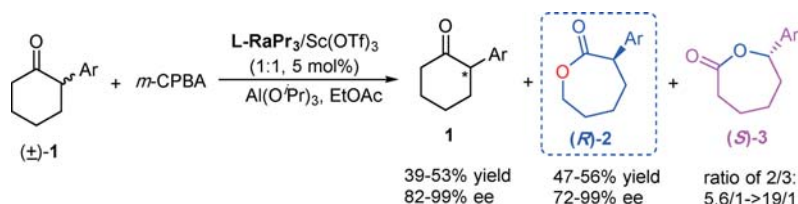


图 4 催化 2-取代环己酮的不对称 Baeyer-Villiger 氧化反应

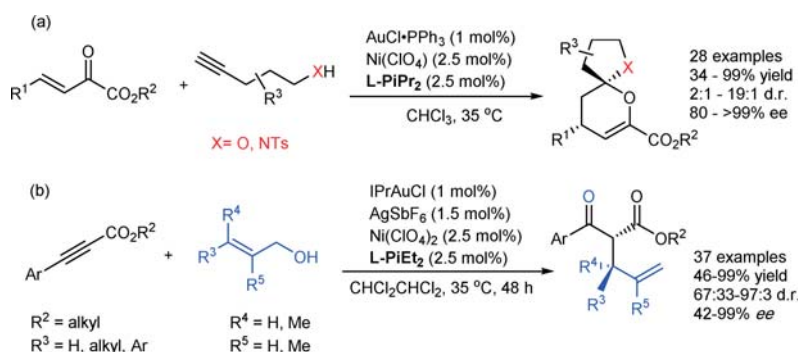


图 5 双金属接力催化不对称串联反应

我们将发展的方法用于手性药物分子的合成, 并开展了一些具有重要用途的手性药物及前体的合成研究。例如, 手性双氮氧—稀土金属配合物催化 α, β -不饱和吡啶酰胺与各种亲核试剂的不对称 Michael 反应, 经简单衍生可得到手性药物, 如治疗外周神经痛手性药物——普瑞巴林、治疗骨骼肌松弛药——巴氯芬^[17], 治疗抑郁症药物——帕罗西汀^[18] 和 thiazesim^[19] 等。例如, 螺环吡啶化合物 KAE609 是一类新颖的具有高活性抗疟疾的候选药物。我们基于催化反应中底物与配体间的 $\pi-\pi$ 相互作用, 设计了 3-乙炔基吡啶与溴红衍生的酮亚胺之间的不对称杂 Diels-Alder 反应, 在手性双氮氧-Ni(OTf)₂ 催化剂条件下, 能够高收率、高立体选择性地获得一系列螺环吡啶化合物(图 6); 同时这种方法为不对称合成高抗疟疾活性分子 KAE609 提供了一条高效、简洁的路线, 总共 4 步, 总收率为 40.6%, 具有 99:1 dr 值和 99% ee 的对映选择性^[20]。

手性双氮氧—金属配合物催化剂也被国内外多个课题组成功用于研究中, 显示了手性双氮氧的优异性能。如美国芝加哥大学 H. Yamamoto 教授将其用于不对称胺羟化反应、环氧化物的不对称胺化开环反应^[21,22]; 日本东京大学 S. Kobayashi 教授利用手性双氮氧—金属配合物作为简单的模拟金属酶催化剂, 实现了水相中的不对称 Aldol 反应^[23,24]; 北京大学贾彦兴教授利用手性双氮氧-Sc(OTf)₃ 配合物催化剂促进不对称共轭加成反应, 实现了天然产物(—)-galanthamine 和(—)-lycoramine 的不对称全合成研究^[25]; 武汉大学王春江教授利用手性双氮氧-Dy(OTf)₃ 配合物实现了内消旋环氧化合物的开环反应^[26]。

1.2 新型手性胍有机催化剂和配体

胍作为最强的有机碱, 是一类重要的有机催化

剂。以往发展的手性胍有机催化剂主要以双环和单环胍为主, 相比于开链胍而言, 构象稳定但合成和修饰困难。我们基于双功能活化策略, 以氨基酸为手性源, 将胍和酰胺基团结合起来, 通过分子内氢键稳定开链胍的构象, 发展了一类新的具开链结构的手性胍—酰胺催化剂, 包括单胍—酰胺、C₂ 对称的双胍—酰胺及其单盐、C₂ 非对称的胍—胺化合物等。利用胍作为有机催化剂和配体, 实现了一些不对称催化新反应。

胍可对许多官能团化合物进行识别和绑定, 而酰胺是很好的氢键给体。我们基于催化剂具有的碱性和分子识别等特征, 将发展的胍—酰胺作为双功能有机小分子催化剂, 首次实现了吡内酯与氧杂吡啶的不对称羟胺化反应, 高对映和非对映选择性地得到相应的恶唑啉酮产物, 并通过动力学拆分方法得到光学纯氧杂吡啶, 同时阐明了氧杂吡啶发生羟胺化反应时的立体构型保持的问题(图 7)^[27]。通过催化剂酰胺骨架的改变, 可以调控反应的非对映选择性; 以单胍和二胍单盐催化水杨醛衍生的亚胺与吡内酯之间的 Mannich-酰胺化反应, 分别高对映选择性的得到了顺式和反式的 3,4-二氨基苯并二氢吡喃-2-酮衍生物^[28]。

Y-型结构胍的 6 π -电子具有独特的离域特性, 是位阻和电子效应可调的含氮配体, 能与许多金属配位。但胍的配位模式多样, 在催化有机反应方面发展缓慢和滞后。有关胍作为手性配体参与的金属配合物催化不对称反应的报道寥寥无几。基于胍基的配位性质以及酰胺骨架的立体控制能力, 我们扩展了胍—酰胺化合物作为手性配体的潜力并实现了几个新反应。

重氮酯对胺的 N-H 插入是合成手性氨基酸衍生物的有效方法。重氮酯对伯胺的 NH 插入的成功例子很多, 但仲胺的反应活性低, 反应的对映选择性

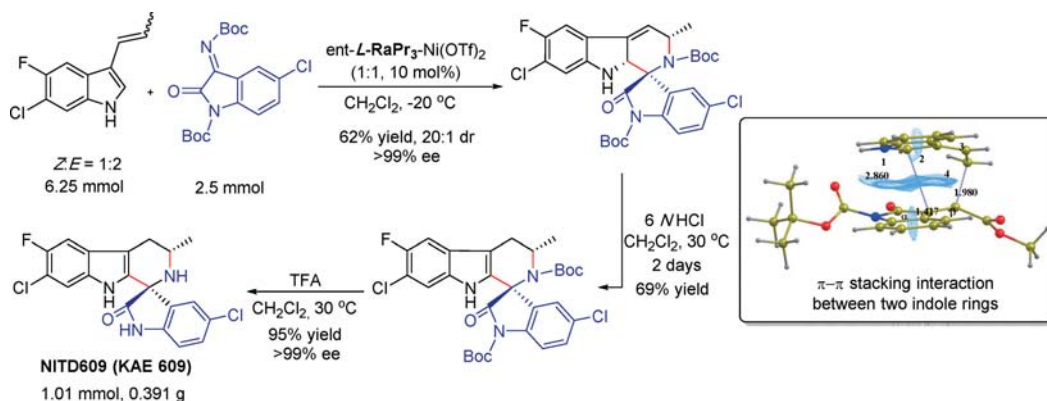


图 6 催化不对称 Aza-Diels-Alder 反应合成抗疟候选药物 KAE609

差。我们发展了胍/Pd 配合物催化剂,首次解决了 α -重氮酯对仲胺 N-H 插入反应中对映选择性低的问题^[29]。 α -重氮酯与端炔之间既可发生环丙烷化反应,又可发生 C-H 插入反应。已有文献报道的研究均实现了催化不对称环丙烷化反应。而 C-H 插入反应存在生成联烯酯和炔酯的化学选择性问题,不对称催化反应立体选择性控制难度大。我们成功地将手性胍盐与 Cu(I) 形成催化剂,配体使金属中心亲电性增强,起到配体加速作用,从而首次实现了重氮酯对端炔的不对称 C-H 插入反应,高化学选择性和对映选择性的合成了轴手性联烯(图 8),为联烯的不对称合成提供了新方法,展现了胍基手性配体的独特性能^[30]。我们还发展了一类新的简单的胍—酰胺-Cu(I) 配合物双功能催化剂,在温和条件

下实现了对滇红的不对称炔基加成反应,具有很好的底物普适性和高对映选择性,为具有抗 HIV-1 活性的吡啶酮衍生物的合成提供了高效不对称合成方法^[31]。

1.3 三烯胺催化新模式

2000 年以来,手性胺成为专一活化醛、酮类羰基化合物以构建手性产物的重要有机催化剂,但实现官能团远端位点的活化及立体控制是很大的挑战。化学家以烯醛类底物与手性胺形成二烯胺中间体,继而能够发生 γ 位的不对称官能团化(图 9)。我们首次采用共轭二烯醛类底物,通过原位生成三烯胺中间体,期望能对远端的 ϵ 位进行活化,但这一催化新机制面临远端反应活性、区域选择性以及手性立体控制等多方面的挑战。

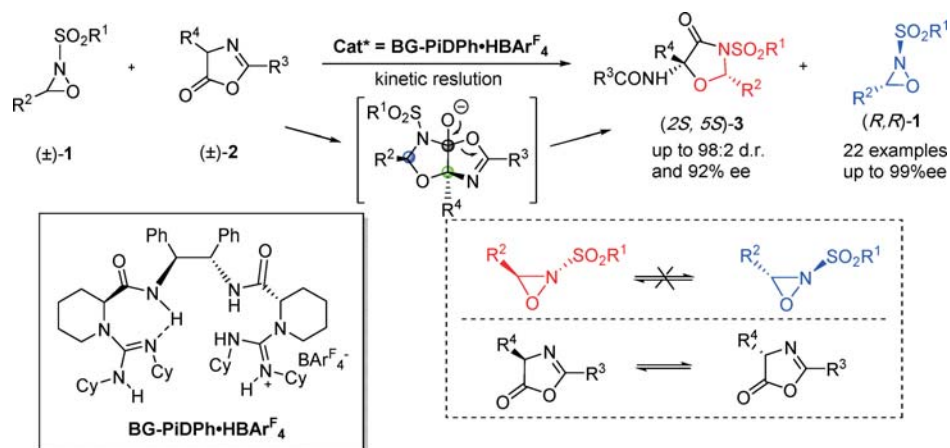


图 7 手性胍有机小分子催化不对称羟胺化反应

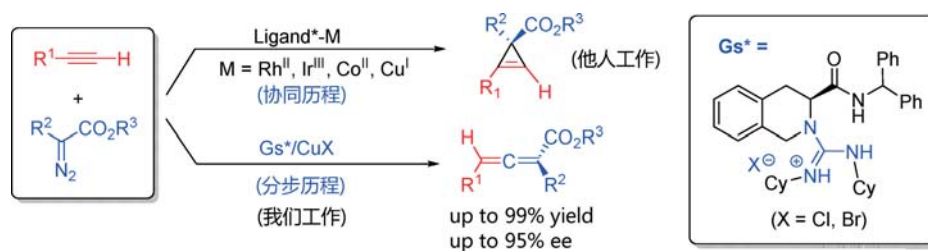


图 8 胍盐-Cu(I) 金属配合物催化端炔的不对称 C-H 插入反应

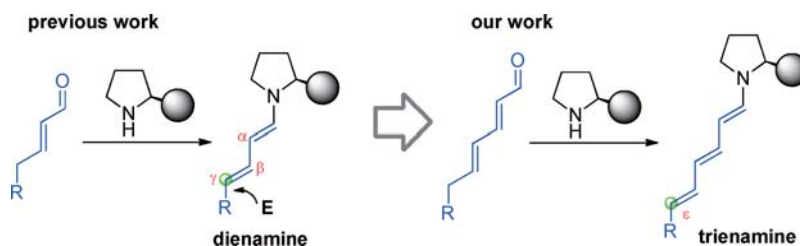


图 9 通过二烯胺中间体和三烯胺中间体实现远端活化

手性仲胺能顺利与共轭二烯醛形成三烯胺中间体,从而提高多烯炔体系的 HOMO(最高占有轨道)能量,与 3-烯基氧化吲哚发生高 β,ϵ -区域选择性、高非对映选择性和高对映选择性的不对称 $[4+2]$ 环加成反应^[32]。尽管突破性地实现了超远端的活化,但是该三烯胺催化机制催化简单二烯醛的反应具有较大的底物局限性,而一些活性较低的缺电子烯炔(如硝基烯炔)则不能应用。我们通过在二烯醛骨架上引入给电子的烷基或芳基取代基,进一步提高三烯胺中间体的 HOMO 能量,从而实现其与硝基烯炔等多类活化烯炔的不对称 Diels-Alder 反应(图 10),大大拓展了该新颖催化机制的应用范围^[33]。进一步发展了不含 α' -CH 官能团的共轭二烯酮类底物的三烯胺催化模式。通过在 δ,δ' 位引入取代基,克服了 α,δ -区域选择性的非催化的环加成反应,顺利生成延伸性三烯胺中间体,并能与包括马来酰亚胺等多类亲双烯体发生不对称 Diels-Alder 反应,也取得较好的收率和良好的立体控制^[34]。

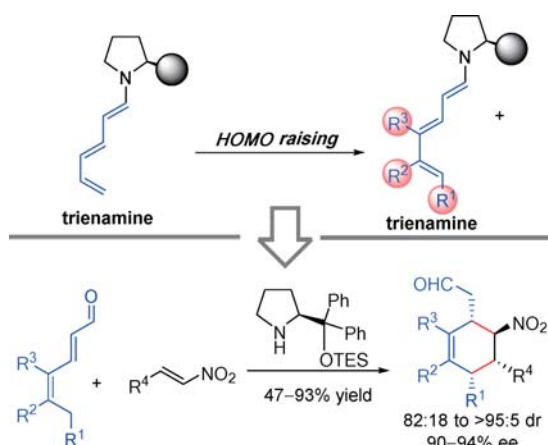


图 10 通过引入供电子取代基进一步活化三烯胺中间体

由于含 α' -CH 结构的共轭二烯酮能与胺催化剂优先生成交叉共轭型三烯胺中间体,因此含 α' -CH 结构的共轭二烯酮远端 ϵ 位的活化不能实现。我们发展了“诱导”策略,采用打断的 2,5-二烯酮化合物,通过预置的远端 δ,ϵ -C=C 的诱导效应产生延伸型三烯胺中间体,并且将其作为亲双烯体与缺电子 1-氮杂二烯发生高立体选择性的反电子需求氮杂 Diels-Alder 反应(图 11),从而构建更多的结构多样性^[35]。

经延伸型三烯胺催化模式建立系统的多烯醛和烯酮的环加成反应后,我们希望能发展更多的区域选择性和其他类型的环加成反应,为构建结构多样的类药性手性骨架化合物库提供高选择性的方法。从相同或类似的原料出发,仅通过微调催化体系或反应条件,实现反应类型、区域选择性或立体控制的改变,最终实现多样性不对称合成,具有很大的挑战性。我们设计了 α' -亚烷基-2-环戊烯酮类底物。它能与手性伯胺催化剂形成 4-氨基富烯类形式的三烯胺中间体,或在胺-硫酚的双活化下形成二烯胺,与多类活化烯炔发生多样选择性环加成反应,包括与 3-烯基-(7-氮杂)氧化吲哚等的 γ,β -区域选择性的 $[6+2]$ 环加成反应和 α,γ -区域选择性的 $[4+2]$ 环加成反应;与马来酰亚胺的 β,γ -区域选择性的 $[2+2]$ 环加成反应。从而高效构建合成了一系列具有结构多样性和分子复杂性的手性多环化合物(图 12)^[36]。

这一系列工作显示手性胺催化在不对称合成中具有良好的应用前景,通过巧妙的设计,可以实现醛、酮类化合物远端官能团化和立体控制,并且实现多样性合成,为构建手性天然产物和类药性骨架化合物发挥积极作用。

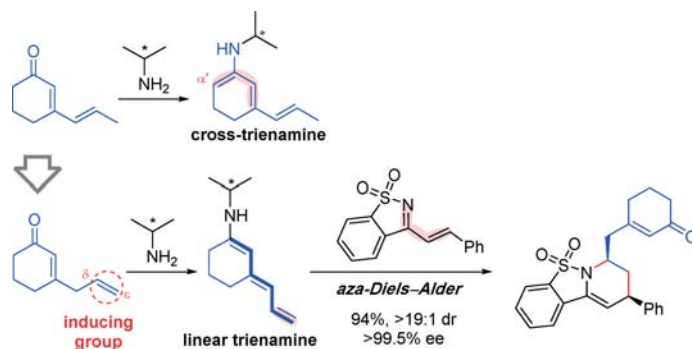


图 11 “诱导”策略实现打断的 2,5-二烯酮的不对称氮杂 Diels-Alder 反应

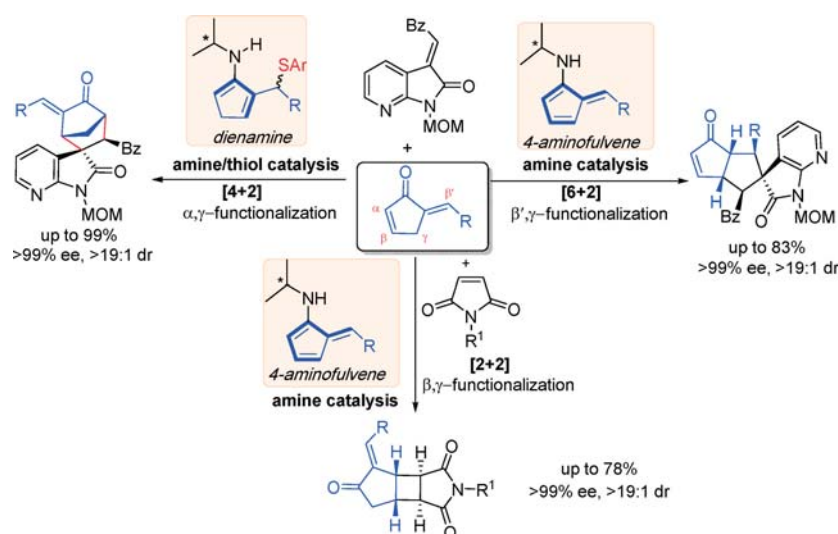


图 12 胺催化的环状烯酮的不对称多样性环加成反应

2 天然产物全合成研究

天然产物合成是来自大自然的机遇与挑战,涉及有机分子中化学键的定向连接、化学反应的选择性控制,以及合成方法与合成策略的高效集成等科学问题。天然产物合成不仅是推动有机化学理论与方法发展的重要动力,也是药物创新的基础和源泉。当前天然产物全合成研究工作在目标分子的选择性上更注重其功效和用途,结构更加复杂和多样;在合成策略方面更加简洁高效,注重新方法、新策略。学习有机合成方法学的研究成果,我们将一些新反应(如串联反应)、新试剂(如偕双硅试剂),以及基于生源合成假说的仿生策略等用于全合成研究,在多环、多中心的高度复杂天然产物合成方面取得了一些国际上认可的成就,包括首次完成了吲哚生物碱(+)-perophoramidine、倍半萜 onoseriolide 和二倍半萜 bolivianine、乌头二萜天然产物 atropurpuran、吲哚生物碱(-)-lundurine A、树脂糖苷二聚体 batatin VI 等的全合成,以及毒扁豆碱衍生物、甲酰阿地咪、钩吻碱、愈创木内酯二聚体、阿替烷型二萜类系列天然产物、抗真菌活性天然产物(-)-isoschizogamine、抗菌活性天然产物(-)-nephrosteranic acid、(-)-depyranoversicolamide B、抗癌活性生物碱(-)-renieramycin T、海洋鞘糖脂 vesparioside B、Kdo 三糖抗原等的全合成。以下举例说明。

2.1 高效串联反应用于全合成研究

串联反应可在一步操作中实现多个化学键的构

建,是高效合成天然产物的新策略。我们发展了一些串联反应作为关键步骤,高效简洁地实现了一些具有复杂环系结构天然产物的全合成。

二萜及其生物碱通常具有笼状、高度聚集的环系和多个全碳季碳立体中心,合成上具有挑战性。二萜类化合物 atropurpuran 是王锋鹏教授于 2009 年分离得到的,被认为是结构相对应的二萜生物碱 arcutine 的生源合成前体而受到合成化学家的广泛关注。我们先通过氧化去芳香化/分子内 Diels-Alder 环加成串联反应快速构建分子的 C/D 双环环系,进而经 Knoevenagel 缩合、Aldol 加成及酮-烯炔自由基环合反应等关键反应以克级规模高效完成了 atropurpuran 五环骨架的构建,再经修饰在国际上首次完成了 atropurpuran 的全合成(图 13)^[37]。该工作的完成证明了新颖的合成策略的设计和新反应方法的应用对于复杂结构天然产物合成的重要性。

钩吻碱(gelsemine)是传统中药钩吻(又名断肠草)的主要成分,具有非成瘾镇痛作用和强的神经毒性。该化合物含有 6 个立体聚集的笼状环系和包括 2 个相邻季碳在内的 7 个连续手性中心,是合成化学领域持续了一个多世纪的极具挑战性的明星分子。如图 14 所示,我们以酸催化的烯醇-氧鎓串联环合反应为关键反应,高效构建了目标分子的复杂环系和手性中心,进而国际上第二个完成钩吻碱的不对称全合成^[38]。

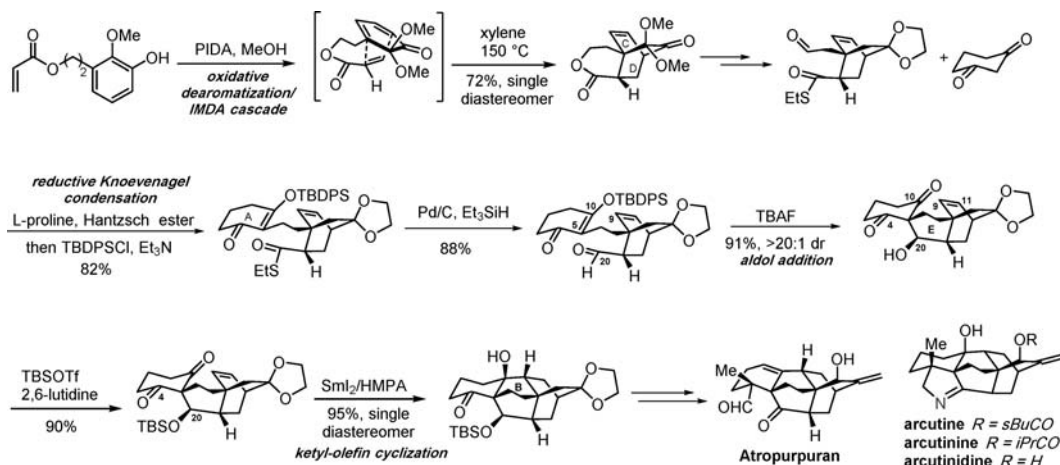


图 13 Atropurpuran 的全合成

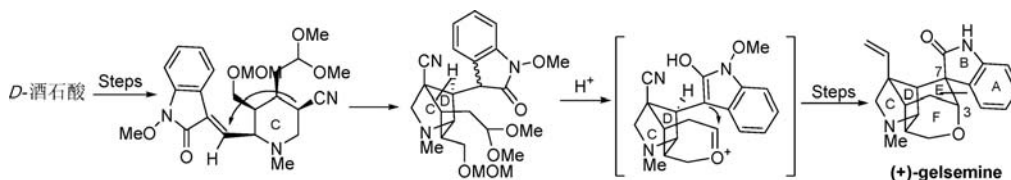


图 14 钩吻碱的不对称全合成

2.2 仿生策略用于全合成研究

效仿自然在温和条件下创造多种结构和功能的天然产物是全合成研究的追求目标。仿生合成具有合成高效性,还可能实现一些未知的化学转化;天然产物之间仿生转化有利于窥见天然产物之间的生源关系,为天然产物的生源合成假说提供强有力的支撑。我们基于生源合成途径,完成了乌药烷型相关萜类等天然产物的全合成。

金粟兰属植物在我国大多以全草入药,具有祛风散寒、舒精强骨、活血散瘀及消肿止痛等功效;乌药烷型倍半萜及其二聚体天然产物是这类植物的标志性天然代谢物。例如,倍半萜单体天然产物金粟兰内酯 A (chloranthalactone A, 又名 shizukanolide B) 具有强的抗真菌活性, shizukanolide A 具有抗癌活性; chlorajaponilide C 与 fortunilide A 对疟原虫显示强的抑制活性 (IC_{50} 达到纳摩尔级), 并有显著的高选择性指数 (1700—4900)。这些天然产物结构复杂, 合成挑战性大。我们对该家族天然产物全合成开展了系统性研究。

首先以乌药烷型倍半萜单体为目标, 我们以高非对映选择性地 Matteson 环氧化、Hodgson 环丙烷化及 γ -丁烯内酯环化为关键反应, 经过 12 步以 15.7% 的总收率, 完成了 (±)-chloranthalactone A 的首次全合成^[39], 并经过关键中间体的发散合成得

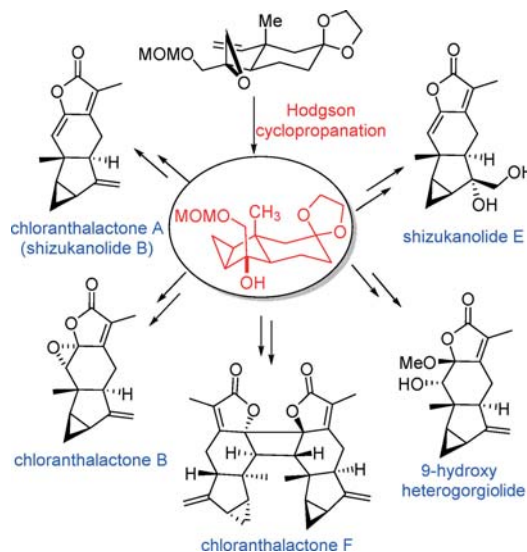


图 15 (±)-chloranthalactone A 的全合成及天然同系物的发散合成

到众多的天然同系物(图 15)。

为实现乌药烷型倍半萜单体分子的不对称合成及乌药烷型倍半萜二聚体天然产物的仿生合成, 我们以仿生策略完成了二倍半萜 bolivianine 的不对称全合成。以商品化的 (+)-马鞭烯酮为手性原料, 首次发展了钯催化的烯丙基重氮化分子内环丙烷化反应; 在改进的生源假说基础上, 发展了 Diels-Alder/

分子内氧杂 Diels-Alder 串联反应, 高效高选择性地一步构建三个环、四根碳碳键及五个手性中心, 完成 bolivianine 的不对称全合成(图 16)^[40]。

在以上基础上, 我们实现了 [4+2] 型二聚体 sarcandrolide J 以及 shizukaol D 的全合成工作。在尝试前人提出的生源假说失败后, 我们提出了新的生源假说, 认为生源上是通过正常电子需求的 Diels-Alder 反应实现单体之间连接的。据此, 我们以 (+)-马鞭烯酮为手性原料, 首先改进了钯催化的烯丙基重氮化分子内环丙烷化反应, 减少了催化剂的用量并大幅提升了 3/5/6 并环产物的收率。从 3/5/6 并环关键中间体出发, 分别合成亲双烯体片段和原位生成双烯体化合物的合成前体。亲双烯体和双烯体的连接利用了呋喃芳香化/烯炔异构化/

Diels-Alder 环加成串联反应。该过程解决了共轭呋喃二烯的不稳定性和过渡态中分子间的高位阻排斥等挑战性问题, 最终高效高选择性地一锅实现了两步转化, 同时构建了两个环、一根碳氧键、三根碳碳键及三个手性中心。再经过后续几步官能团转化, 采用仿生策略分别以 21 步和 22 步首次完成了乌药烷型倍半萜二聚体 [4+2] 型天然产物 sarcandrolide J 和 shizukaol D 的全合成(图 17)^[41]。

我们还基于生源合成途径的推测, 以苯并杂 Diels-Alder 反应等为关键反应, 高收率、高立体选择性地实现二聚呋喃骨架中间体的构建, 进而在国际上首次完成含两个季碳中心和六环稠合骨架的海洋微生物天然产物 perophoramidine 的仿生不对称全合成, 并确定了其绝对立体化学(图 18)^[42]。

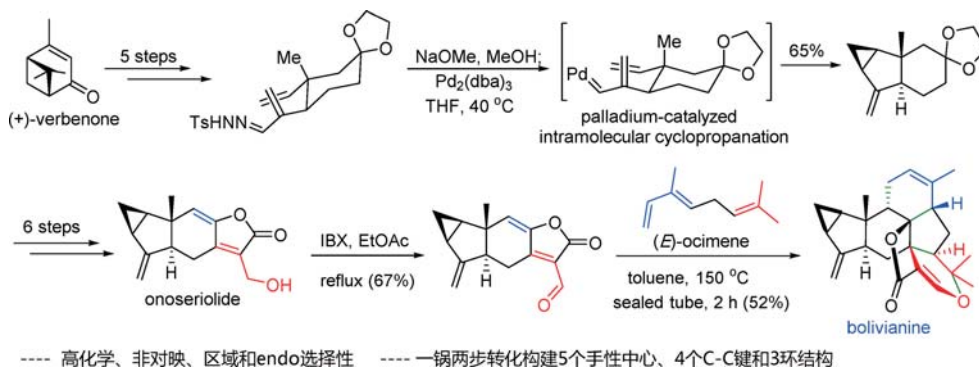


图 16 Bolivianine 的不对称全合成

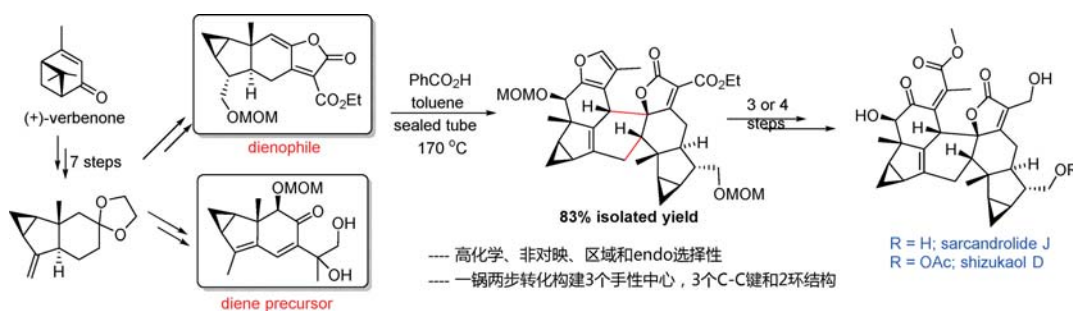


图 17 天然产物 Sarcandrolide J 和 Shizukaol D 的全合成

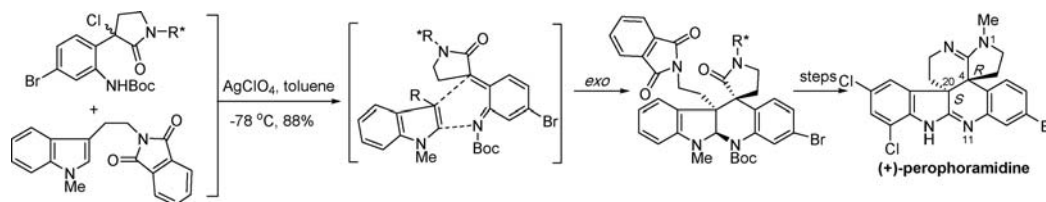


图 18 (+)-Perophoramidine 的仿生不对称全合成

2.3 汇集成策略用于全合成研究

汇集成策略是天然产物全合成的经典策略, 具有合成时间短、高效的优点。我们采用汇集成策略, 完成了具有多糖结构的天然产物和药物的高效全合成研究, 重现汇集成策略的魅力。

磺达肝葵钠 (Arixtra[®], fondaparinux) 是目前唯一上市的人工合成肝素类寡糖抗凝药物, 较传统生物制剂肝素具有明显质量可控优势。然而, 其五糖结构在合成上却具有很大的挑战性, 文献报道的全合成长达 70 多步, 冗长的合成步骤和低的合成效率严重制约了该药物的工业化生产, 限制了该药物在临床上的广泛应用和国产化。为发展适于工业化生产的高效合成路线和方法, 如图 19 所示, 我们遵从原子经济性和步骤经济性的原则, 从精心设计的五个官能化的单糖模块 A、B、C、D、E 出发, 通过 [3+2] 的汇集成策略, 以 14 步 3.5% 的总收率完成了磺达肝葵钠重要前体的合成。该前体再经脱保护基、*O*-磺酰化、氯化、*N*-磺酰化四步反应即可完成磺达肝葵钠的全合成^[43]。所发展合成策略反应条件温和, 反应试剂价廉易得, 高立体选择性, 一锅多步的反应策略及重结晶纯化手段的大量运用, 大大

地提高了磺达肝葵钠的合成效率, 为磺达肝葵钠的工业化生产提供了一种全新的技术路线和合成方法。

鞘糖脂分子由寡糖和神经酰胺两部分组成, 通常具有免疫调节作用, 部分鞘糖脂还具有抗癌和抗炎作用。Vesparioside B 是一种结构复杂的六糖鞘糖脂, 其糖链部分的结构是迄今海洋鞘糖脂糖链中最为复杂的。我们对该分子的组装策略进行探索, 采取 [4+3] 汇集成偶联策略, 将分子拆解为左侧四糖供体片段和右侧二糖受体片段。对于这两个片段中所含的 1,2-顺式糖苷键, 分别采用 5-或 6-*O*-(2-喹啉羰基, Quin) 取代的 *D*-半乳糖糖基硫苷供体和 3,4-二-*O*-苯甲酰基保护的 *D*-阿拉伯吡喃糖基硫苷供体顺利实现了 α -半乳糖糖苷键和 β -阿拉伯吡喃糖苷键的立体选择性合成。分头制得左右两个高级中间体以后, 再通过 4,6-*O*-苄叉基导向的 α -半乳糖糖苷化反应立体专一性地将两者连接起来, 完成了整个六糖糖脂骨架的构建, 最终脱除保护基实现了 vesparioside B 的全合成 (图 20)。并通过对比合成物及其全乙酰化物与对应的天然源化合物的波谱数据, 确证了 vesparioside B 的结构^[44]。

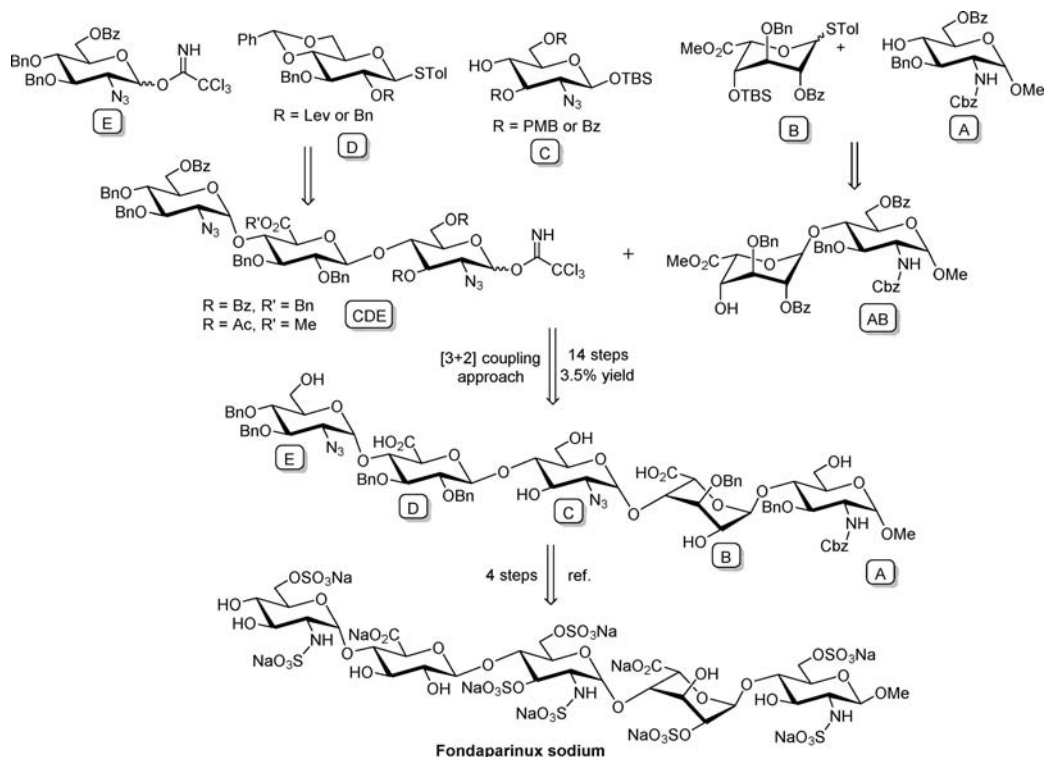


图 19 抗凝血药物磺达肝葵钠的形式合成

我们还发展了新的偕双硅试剂,建立两大类 12 种偕双硅化合物的多样性合成通用方法,能兼容碳取代基中含有的羰基、烯醇硅醚等可以进行多样性转化的官能团^[32];同时产物具有很好的稳定性,可以非常方便地进行 10 g 级的规模化合成。利用偕双硅的立体效应高 *exo*-选择性反转 Diels-Alder 反应选择性,合成结构多样的 *ortho-trans* 环己烯。我们将发展的偕双硅化学用于具有重要抗癌活性的海洋天然产物 bryostatin 和 exiguolide 的全合成研究。这两个分子结构中含有罕见的 *cis-Z* 四氢吡喃环,其立体选择性的构建难度大,已有路线存在选择性差或收率和非对映选择性不高等问题。以“偕双硅 Prins 环化反应”为关键步骤,我们发展了一条具有有机硅特色的(一)-exiguolide 全合成新策略,通过 3 种不同的有机硅反应,高效地解决了目标分子的 3 个合成难点,通过汇聚合成策略,实现了到目前为止步骤最少,总收率最高的(一)-exiguolide 全合成(图 21)^[45]。

2.4 生理活性药物分子的全合成研究

天然产物的活性和用途对目标合成分子的选择

具有很强的导向性,天然产物分子则是创新药物的重要来源。对天然产物分子及类似物的结构活性研究,有利于筛选出更优性能的药物分子,导向新的全合成研究。

海洋天然产物 marinopyrrole A 因具有与万古霉素相当的抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌(MRSA)活性而受到关注。基于前期完成的全合成,我们以其为先导化合物,开展了系统的结构活性关系研究,发现了多个对耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)和耐甲氧西林金黄葡萄球菌(MRSA)等耐药菌株具有低纳摩尔抑制活性的 marinopyrrole A 衍生物(图 22)。其中苯环上 4,4'-位具有三氟甲基取代的化合物对上述耐药菌株的抑制活性均优于天然产物 marinopyrrole A 和万古霉素,其抑制活性分别为万古霉素的 4—64 倍,且对耐万古霉素金黄葡萄球菌菌株(WHO-3)也具有良好的抑制活性,是极具临床开发价值的新骨架抗生素候选物^[46],表现出良好的临床应用前景^[47]。

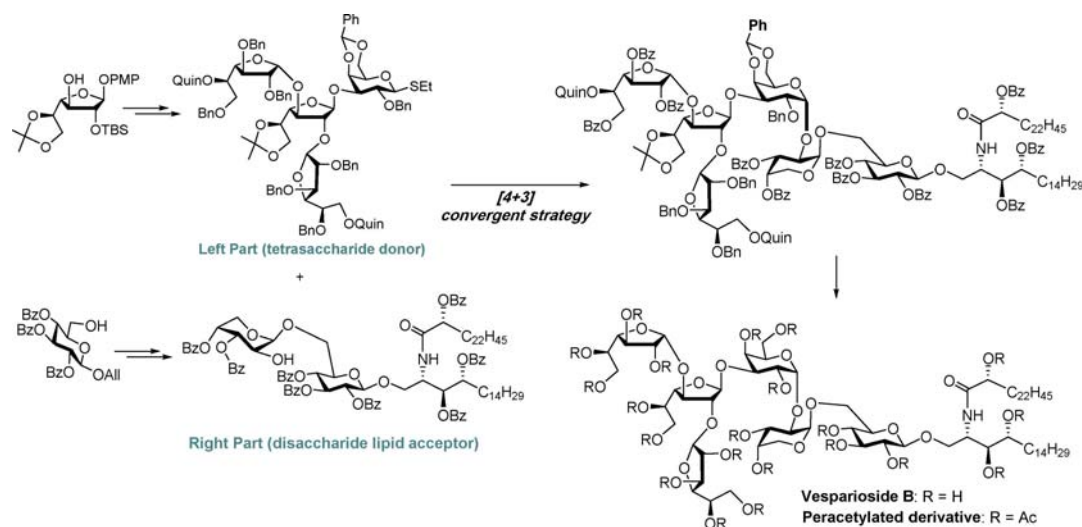


图 20 [4+3]汇聚式偶联策略合成海洋鞘糖脂 vesparioside B

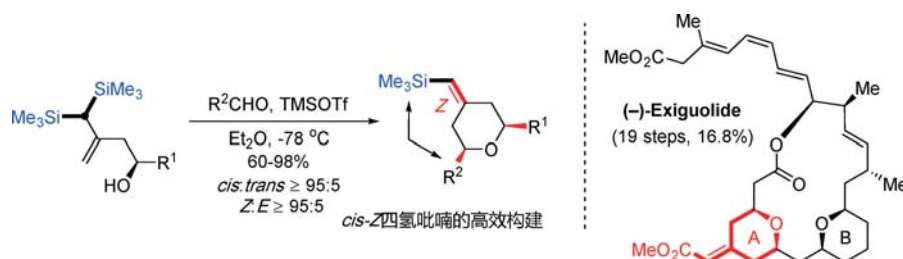
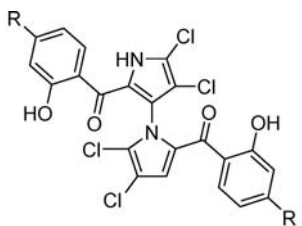


图 21 偕双硅 Prins 环化反应及 exiguolide 的汇聚合成



Marinopyrrole A, R = H
1, R = CF₃

耐药菌株	MIC (μg/mL)		
	Vancomycin	Marinopyrrole A	1
MSSA ^a	1.0	0.5	0.125
MRSA ^b	0.5-1	0.5-1	0.125-0.25
MRSE ^c	0.5-1	0.25	<0.008
WHO-3 ^d	>128	2.0	0.5-1.0
ATCC ^e	2.0	2.0	0.5-1.0

^a Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌)
^b Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (耐甲氧西林金黄色葡萄球菌)
^c Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (耐甲氧苯青霉素表皮葡萄球菌)
^d Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (耐万古霉素金黄色葡萄球菌)
^e *Enterococcus* (粪肠球菌)

图 22 Marinopyrrole A 的药物化学研究

3 总结和展望

在高选择性的有机合成新反应和新策略研究方面,形成了具有特色和优势的重要研究方向。从催化剂的原始创新、新反应和新试剂的发展和合成路线的巧妙设计等多个方面入手,在不对称催化合成和天然产物全合成研究方面取得了重要进展。研究工作也得到了国内外同行的认同和高度评价。

在后续工作中,继续按照有机合成化学研究中的“针对性、可控性、有效性”等原则,进一步开展具有原创性和系统性的研究,深化前期研究工作,同时拓宽研究领域。针对重要化合物的合成和应用开展攻关和合作研究,加强实验与理论研究的结合,基础研究到实际应用的转化。

致谢 本研究得到国家自然科学基金创新研究群体项目“高选择性的有机合成新反应和新策略”(项目批准号:21021001)及第一次延续资助(项目批准号:21321061)的连续支持。

参 考 文 献

- [1] Zhou QL. Privileged Chiral Ligands and Catalysts. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2011.
- [2] Ding KL, Han ZB, Wang Z. Spiro skeletons: a class of privileged structure for chiral ligand design. *Chem Asian J*, 2009, 4: 32-41.
- [3] Liu XH, Lin LL, Feng XM. Chiral *N,N'*-dioxides: new ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reactions. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 574-587.
- [4] Liu XH, Lin LL, Feng XM. Chiral *N,N'*-dioxides ligands: synthesis, coordination chemistry and asymmetric catalysis. *Org Chem Front*, 2014, 1:298-302.
- [5] Li W, Wang J, Hu XL, et al. Catalytic asymmetric Roskamp reaction of α -alkyl- α -diazoesters with aromatic aldehydes: highly enantioselective synthesis of α -alkyl- β -diazoesters. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 8532-8533.
- [6] Hassner A, Namboothiri I. *Organic Synthesis Based on Name Reactions*, 3rd ed. Oxford: Elsevier, 2011, 408.
- [7] Clayden J, Greeve N, Warren S. *Organic Chemistry*. New York: Oxford University Press, 2012, 459-460.
- [8] Li W, Liu XH, Hao XY, et al. New electrophilic addition of α -diazoesters with ketones for enantioselective C-N bond formation. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 15268-15271.
- [9] Cai YF, Liu XH, Hui YH, et al. Catalytic asymmetric bromination of chalcones: highly efficient synthesis of chiral α -bromo- β -amino ketone derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 6160-6164.
- [10] Cai YF, Liu XH, Jiang J, et al. Catalytic asymmetric chlorination reaction of α, β -unsaturated γ -keto esters and chalcones. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 5636-5639.
- [11] Zhou L, Liu XH, Ji J, et al. Enantioselective Baeyer-Villiger oxidation; desymmetrization of meso cyclic ketones and kinetic resolution of racemic 2-arylcyclohexanones. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 17023-17026.
- [12] Xia Y, Liu XH, Zheng HF, et al. Asymmetric synthesis of 2,3-dihydropyrroles by ring-opening/cyclization of cyclopropyl ketones using primary amines. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 227-230.
- [13] Xia Y, Lin LL, Chang FZ, et al. Asymmetric ring-opening/cyclization/retro-Mannich Reaction of cyclopropyl ketones with aryl 1,2-diamines for the synthesis of benzimidazole derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 12228-12232.
- [14] Zhao XH, Liu XH, Mei HJ, et al. Asymmetric dearomatization of indoles through a Michael/Friedel-Crafts-type cascade to construct polycyclic spiroindolines. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 4032-4035.
- [15] Li J, Lin LL, Hu BW, et al. Bimetallic gold(I)/chiral *N,N'*-dioxide nickel(II) asymmetric relay catalysis: chemo- and enantioselective synthesis of spiroketals and spiroaminals. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 6075-6078.
- [16] Li J, Lin LL, Hu BW, et al. Gold(I)/chiral *N,N'*-dioxide-nickel(II) relay catalysis for asymmetric tandem intermolecular hydroalkoxylation/Claisen rearrangement. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 885-888.
- [17] Yao Q, Wang Z, Zhang YH, et al. *N,N'*-dioxide/gadolinium(III)-catalyzed asymmetric conjugate addition of nitroalkanes to α, β -unsaturated pyrazolamides. *J Org Chem*, 2015, 80: 5704-5712.
- [18] Zhang Y, Liao YT, Liu XH, et al. Catalytic Michael/ring-closure reaction of α, β -unsaturated pyrazoleamides with amidomalones: asymmetric synthesis of (-)-paroxetine. *Chem Eur J*, 2016, 22: 15119-15124.
- [19] Wang GJ, Tang Y, Zhang Y, et al. Enantioselective synthesis of N-H free 1,5-benzothiazepines. *Chem Eur J* 2017, 23: 554-557.
- [20] Zheng HF, Liu XH, Xu CR, et al. Regio- and enantioselective aza-Diels-Alder reactions of 3-vinylindoles: a concise synthesis of the antimalarial spiroindole NITD609. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 10958-10962.
- [21] Maji B, Baidya M, Yamamoto H. Asymmetric construction of quaternary stereocenters by magnesium catalyzed direct amination of β -ketoesters using in situ generated nitrosocarbonyl compounds as nitrogen sources. *Chem Sci*, 2014, 5: 3941-3945.
- [22] Wang C, Yamamoto H. Gadolinium-catalyzed regio- and enantioselective aminolysis of aromatic *trans*-2,3-epoxy sulfonamides. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54:8760-8763.

- [23] Kokubo M, Ogawa C, Kobayashi S. Lewis acid catalysis in water with a hydrophilic substrate; scandium-catalyzed hydroxymethylation with aqueous formaldehyde in water. *Angew Chem Int Ed* 2008, 47:6909—6911.
- [24] Kitano T, Kobayashi S. Toward chemistry-based design of the simplest metalloenzyme-like catalyst that works efficiently in water. *Chem Asian J*, 2015, 10:133—138.
- [25] Li L, Yang Q, Wang Y, Jia YX. Catalytic asymmetric total synthesis of (—)-galanthamine and (—)-lycoramine. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54:6255—6259.
- [26] Yao L, Zhu Q, Wei L, et al. Dysprosium (III)-catalyzed ring-opening of meso-epoxides; desymmetrization by remote stereocontrol in a thiolysis/elimination sequence. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55:5829—5833.
- [27] Dong SX, Liu XH, Zhu Y, et al. Organocatalytic oxyamination of azlactones: kinetic resolution of oxaziridines and asymmetric synthesis of oxazolin-4-ones. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 10026—10029.
- [28] Dong SX, Liu XH, Zhang YL, et al. Asymmetric synthesis of 3,4-diaminochroman-2-ones promoted by guanidine and bisguanidium salt. *Org Lett*, 2011, 13: 5060—5063.
- [29] Zhu Y, Liu XH, Dong SX, et al. Asymmetric N-H insertion of secondary and primary anilines under the catalysis of palladium and chiral guanidine derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 1636—1640.
- [30] Tang Y, Chen QG, Liu XH, et al. Direct synthesis of chiral allenolates from the asymmetric C-H insertion of α -diazoesters into terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 9512—9516.
- [31] Chen QG, Tang Y, Huang TY, et al. Copper/guanidine-catalyzed asymmetric alkynylation of isatins. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 5286—5289.
- [32] Jia ZJ, Jiang H, Li JL, et al. Trienamines in asymmetric organocatalysis: Diels-Alder and tandem reactions. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 5053—5061.
- [33] Jia ZJ, Zhou Q, Zhou QQ, et al. exo-Selective asymmetric Diels-Alder reaction of 2,4-dienals and nitroalkenes by trienamine catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 8638—8641.
- [34] Xiong XF, Zhou Q, Gu J, et al. Trienamine catalysis with 2,4-dienones: development and application in asymmetric Diels-Alder reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 4401—4404.
- [35] Feng X, Zhou Z, Ma C, et al. Trienamines derived from interrupted cyclic 2,5-dienones: remote δ,ϵ -C=C bond activation for asymmetric inverse-electron-demand aza-Diels-Alder reaction. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 14173—14176.
- [36] Zhou Z, Wang ZX, Zhou YC, et al. Switchable regioselectivity in amine-catalysed asymmetric cycloadditions. *Nat Chem*, 2017, 9: 590—594.
- [37] Gong J, Chen H, Liu, XY, et al. Total synthesis of atropurpuran. *Nat Commun*, 2016, 7: 12183—12188.
- [38] Zhou X, Xiao T, Iwama Y, et al. Biomimetic total synthesis of (+)-gelsemine. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 4909—4912.
- [39] Yue G, Yang L, Yuan C, et al. Total synthesis of chloranthalactone A. *Org Lett*, 2011, 13: 5406—5408.
- [40] Yuan C, Du B, Yang L, et al. Bioinspired total synthesis of bolivianine: a Diels-Alder/intramolecular hetero-Diels-Alder cascade approach. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 9291—9294.
- [41] Yuan C, Du B, Deng H, et al. Total synthesis of sarcandrolide J and shizukaol D: lindenane sesquiterpenoid [4+2] dimers. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 637—640.
- [42] Wu HX, Xue F, Xiao X, et al. Total synthesis of (+)-perphoramidine and determination of the absolute configuration. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 14052—14054.
- [43] Dai X, Liu WT, Zhou QL, et al. Formal synthesis of anticoagulant drug fondaparinux sodium. *J Org Chem*, 2016, 81: 162—184.
- [44] Gao PC, Zhu SY, Gao H, et al. Total synthesis of marine glycosphingolipid vesparioside B. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 1684—1688.
- [45] Li HZ, Xie HM, Zhang ZG, et al. Total synthesis of (—)-exiguolide via an organosilane-based strategy. *Chem Commun*, 2015, 51: 8484—8487.
- [46] Cheng CW, Liu Y, Song H, et al. Marinopyrrole derivatives as potential antibiotic agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (II). *Mar Drugs*, 2013, 11: 2927—2948.
- [47] 秦勇, 宋颖, 程春伟, 等. 抗耐甲氧西林金黄葡萄球菌的(±)-marinopyrrole A及其合成衍生物. 中国专利: ZL 201010113282.8, 2010-02-24. 国际 PCT 专利: WO2011/103788 A1; U.S. Patent Serial No. 61/755,021; 61/941,374; 61/981,357; PCT/US2014/012442; US201461941374.

New reactions and strategies in highly selective organic synthesis

Feng Xiaoming¹ Liu Xiaohua¹ Chen Yingchun² Qin Yong² Liu Bo¹
Song Zhenlei² Yang Jingsong² Hu Changwei¹

(1. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064; 2. School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

Abstract Organic synthetic chemistry is one of the core areas of chemical research. The requirements for practical organic synthesis include high selectivity, high rate and productivity, atom economy, cost efficiency, operational simplicity, environmental friendliness, and low energy consumption. Therefore, it is of great importance to conduct intensive research in the development of new organic reactions, new methods and strategies, as well as the synthesis of bioactive important molecules. The group members performed the project well according to the desired objects. We achieved innovative and systematic research results in the areas of asymmetric synthetic methodologies and synthesis of physiologically active compounds, and total synthesis of natural products.

Key words selectivity; asymmetric catalysis; chiral ligand; chiral organocatalyst; total synthesis