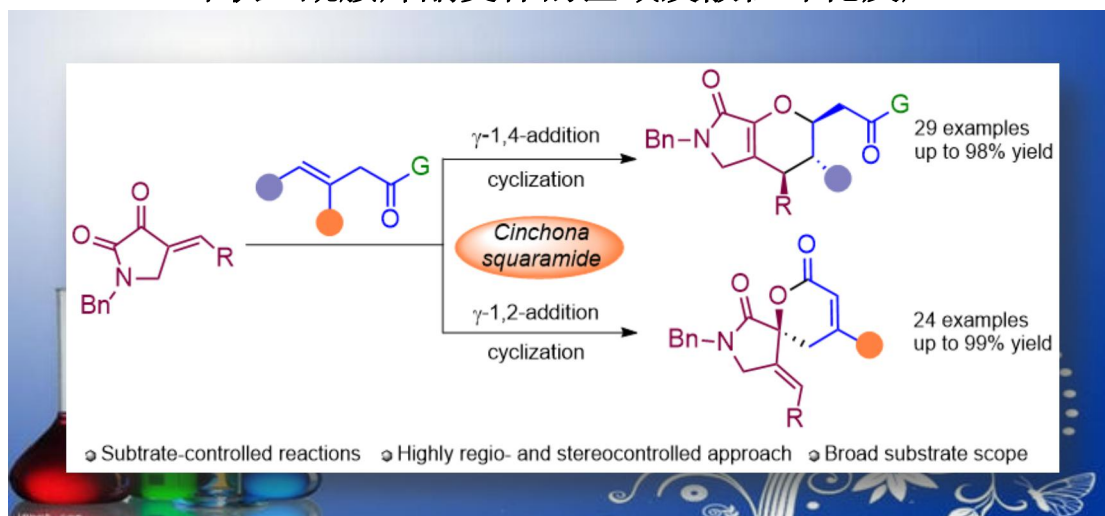


CBG 人物与科研

广州中医药大学黄慧才博士课题组— 环状 α -酰胺烯酮受体的区域发散性环化反应



导语

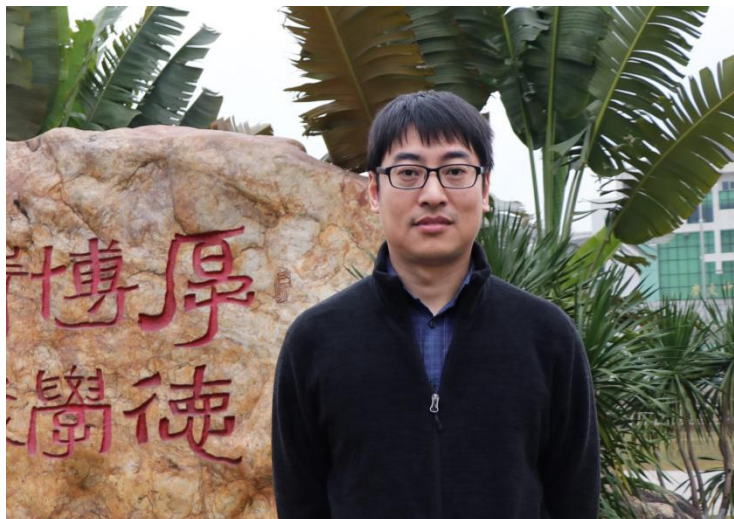
并环和螺环氧杂结构在医药和生物活性分子中广泛存在,这类骨架的不对称合成受到化学家的极大关注。多样性合成可以高效地构筑一系列含有不同骨架的杂环化合物,近年来逐渐引起人们的重视。由于多样性合成反应中的底物常具有多个活性位点,这往往导致反应区域选择性较难控制,通过改变底物取代基位阻大小控制反应路径是一个有效的解决方法。近日,广州中医药大学黄慧才研究员课题组通过改变 β,γ -不饱和羧酸衍生物位阻实现环状不饱和酮位点可控的 γ -1,4-和 γ -1,2-的选择性加成环化反应,该策略可简单、高效、高立体选择性地合成吡咯并吡喃和吡咯螺吡喃骨架化合物 (*Org. Lett.* **2019**, 10.1021/acs.orglett.9b04032)。

黄慧才研究员课题组简介



黄慧才研究员课题组合成立于 2017 年，隶属于广州中医药大学岭南中药资源教育部重点实验室。课题组现有博士研究生 3 人，硕士研究生 6 人。研究方向包括：手性药物及类天然小分子化合物的设计与不对称合成；岭南药用植物活性成分的手性研究、化学修饰及药效改进等。近期课题组在氢键参与的不对称反应构建手性杂环分子（*Org. Lett.* **2019**, 21, 7337-7341；*Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3234-3238；*J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8035-8045；*Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1080-1083；*Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3945-3950）和紫杉醇结构修饰及靶向研究（*Molecules* **2018**, 23, 3211）方面取得一些进展。

黄慧才研究员简介



黄慧才，广州中医药大学岭南中药资源教育部重点实验室研究员，博士生导师，广东省珠江人才计划-青年拔尖人才，广东省南药产业技术创新团队岗位专家。2012 年于华东理工大学获博士学位，2012 年至 2016 年先后在美国得州大学圣安东尼奥分校和美国科罗拉多州立大学从事博士后研究。2016 年 10 月入职广州中医药大学中药资源科学与工程研究中心，从事不对称催化与手性药物研究工作。目前已在 *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Org. Lett.*, *Chem. Commun.*, *Chem. Eur. J.*, *Adv. Syn. Catal.* 等国际核心期刊发表 SCI 论文近 30 篇，部分成果被 Synfacts 正面亮点评述或作为封面文章重点推荐，论文被引用 700 余次，获授权国家发明专利两项。

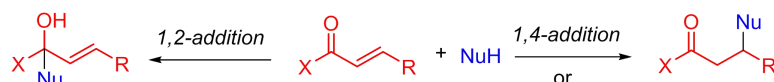
前沿科研成果：环状 α -酰胺烯酮受体的区域发散性环化反应

构建具有分子骨架多样性的不对称反应一直是合成化学家关注的焦点。具有多个反应位点底物的可切换区域选择性反应，为快速合成结构复杂的目标产物提供了可行的方案。然而，在位点选择性反应中，通过简单方法实现同类反应物的区域和立体选择性（特别是在特定活性中心或官能团的位置获得选择性）依然具有挑战。

不饱和羰基化合物是一类含有多个亲电位点的加成受体，通过催化控制亲电试剂的反应位点，Ooi 课题组发展了不饱和羰基化合物的区域选择性共轭加成反应，获得 1,4-、1,6-或 1,8-加成产物（*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19370；*Nat. Commun.* **2017**, 8, 14793；*Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 4732）。 α,β -不饱和羰基化合物与特定亲核试剂进行反应，可得到 1,2-和（或）1,4-加成产物。当含有多个反应位点的亲核试剂参与反应，体系中区域选择性更加复杂，有序控制反应路径也更具挑战性。如具有 α -和 γ -反应位点的二烯醇类化合物作为亲核试剂与烯

酮反应, 由于两个反应物都有两个竞争性的反应位点, 理论上会产生 α -1,2-, α -1,4-, γ -1,2-和 γ -1,4-四种加成产物 (图 1)。

A: 1,2-addition or 1,4-addition of α,β -unsaturated carbonyl compounds



B: more challenges on addition of dienolate

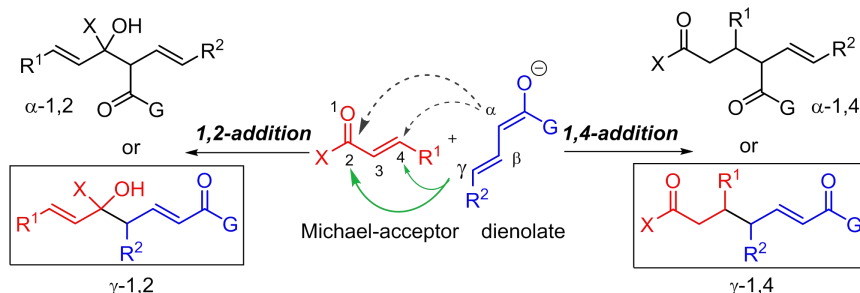


图 1 α,β -不饱和羰基化合物的区域发散反应

(来源: *Org. Lett.*)

课题组前期发展了一类小分子可活化的 β,γ -不饱和羧酸衍生物, 实现其与 α,β -不饱和酮酯经二烯醇催化介导的氧杂 Diels-Alder 反应(*Org. Lett.* **2019**, 21, 7337), 成功构建了含有三个连续立体中心的氧杂六元环 (图 2)。

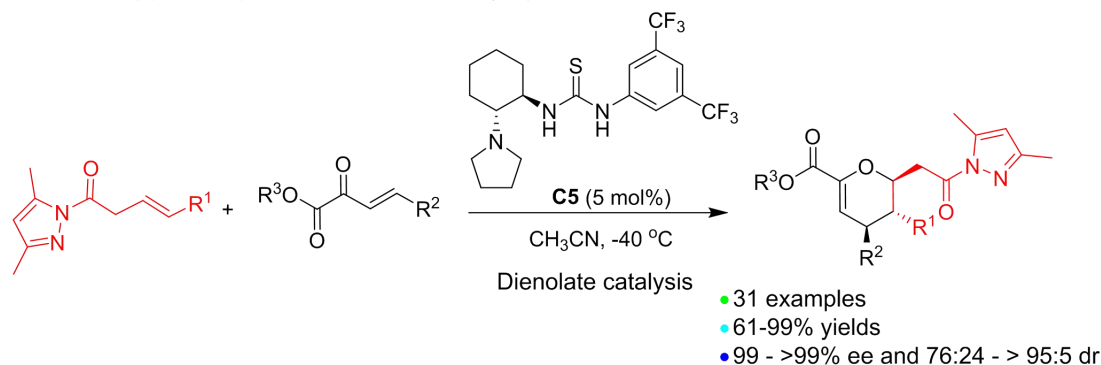


图 2 课题组前期关于 α,β -不饱和酮和 β,γ -不饱和羧酸衍生物的研究

(来源: *Org. Lett.*)

进一步研究发现, β,γ -不饱和羧酸衍生物的位阻能够影响环状不饱和酮的 γ -1,4-和 γ -1,2-的选择性加成环化, 通过改变位阻大小可快速高效合成并环和螺环两种不同骨架的产物 (图 3)。

This work

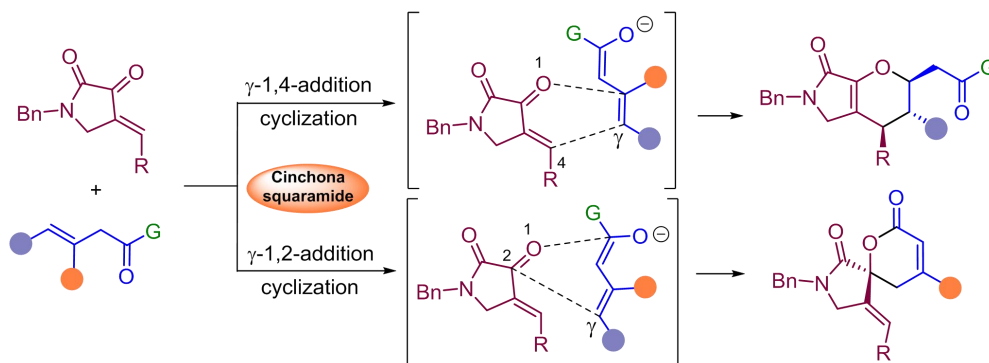
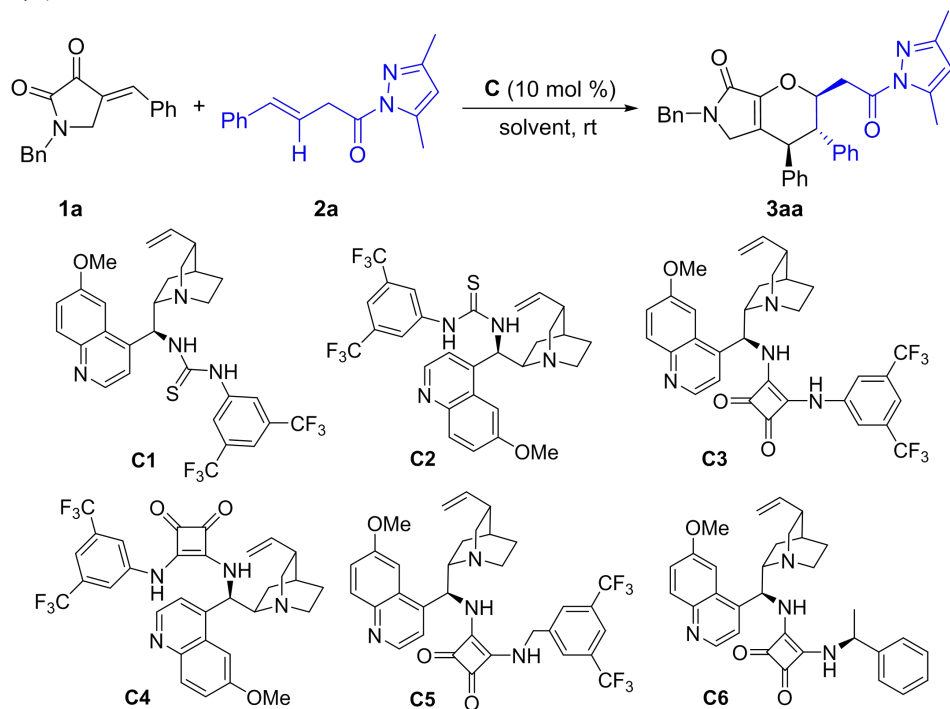


图 3 环状 α -酰胺酮受体的区域发散性环化反应

(来源: *Org. Lett.*)

首先，作者以环状 α -酰胺烯酮 **1a** 和 4-苯基-3-丁烯 *N*-酰基吡唑 **2a** 为模板底物，反应经历 γ -1,4-加成环化路径得到并环产物，随后对反应条件进行了优化：以金鸡纳碱类衍生的氢键小分子 **C6** (5 mol %) 为催化剂，四氢呋喃为溶剂，在 10°C 下反应 24 小时，可得到 98% 的收率，以及最优的立体选择性 (96:4 dr, >99% ee) (图 4)。



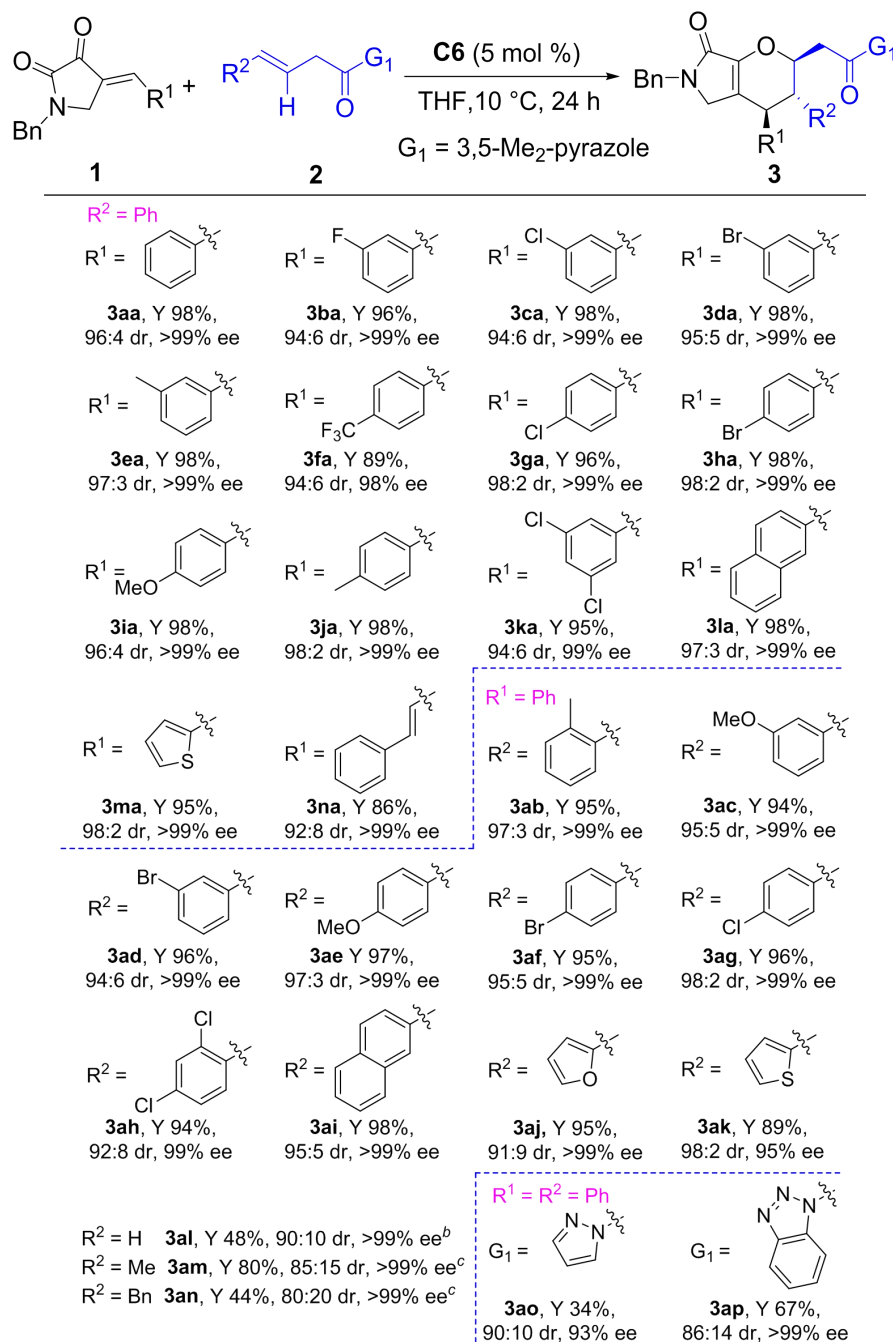
entry	cat	solvent	t(h)	yield (%) ^b	dr ^c	ee(%) ^d
1	C1	CH ₂ Cl ₂	2	98	76:23	98
2	C2	CH ₂ Cl ₂	2	98	70:30	-98
3	C3	CH ₂ Cl ₂	2	98	83:17	99
4	C4	CH ₂ Cl ₂	2	98	70:30	-98
5	C5	CH ₂ Cl ₂	2	98	87:13	99
6	C6	CH ₂ Cl ₂	5	98	92:8	99
7	C6	CHCl ₃	5	98	87:13	99
8	C6	toluene	5	98	90:10	99
9	C6	THF	5	98	93:7	99
10 ^e	C6	THF	24	98	94:6	99
11 ^f	C6	THF	24	72	93:7	99
12 ^g	C6	THF	24	98	96:4	>99

^aGeneral reaction conditions: **1a** (0.05 mmol), **2a** (0.06 mmol), catalyst **C** (0.005 mmol, 10 mol %) in the specified solvent (0.5 mL) at room temperature. ^bIsolated yield. ^cDetermined by crude ¹H NMR analysis. ^dDetermined by chiral HPLC analysis. ^eAt 10 °C. ^fAt 0 °C. ^g**1a** (0.2 mmol) with 5 mol % catalyst **C6** (0.01 mmol) in 2 mL THF at 10 °C.

图 4 反应条件优化一
(来源: *Org. Lett.*)

在获得最优反应条件后，作者对底物范围进行了考察 (图 5)。各种芳香取代的烯酮 **1** 可以与 4-苯基-3-丁烯 *N*-酰基吡唑 **2a** 进行反应，芳环上取代基的位置

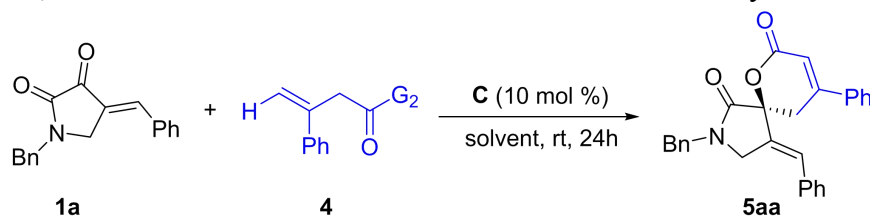
和电子效应对反应效率和立体选择性影响很小, 芳杂环取代的底物 **1** 同样能够进行该反应, 产物对映选择性都控制较好。3-丁烯 *N*-酰基吡唑 **2** 底物范围也较广, 不同芳香取代、烷基取代 (如 Me、Bn) 或是端烯底物 3-丁烯 *N*-酰基吡唑都能参与反应。除此之外, 不同 G₁ 离去基团的底物 **2** 也能顺利地进行反应, 得到较好对映选择性。



^aGeneral reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol), catalyst **C6** (0.01 mmol, 5 mol %) in THF (2.0 mL) at 10 °C for 24 h. Isolated yield. Diastereoselectivity was determined by crude ¹H NMR analysis. Enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis. ^bUsed 2.0 mL DCM. ^cFor 7 days.

图 5 底物范围考察一
(来源: *Org. Lett.*)

进一步研究发现, 3-丁烯 *N*-酰基吡唑取代基的位阻效应可以影响反应的区域选择性, 当 β -位具有取代基时, 环状不饱和酮的反应位点从 1,4-加成转向 1,2-加成。以烯酮 **1a** 和 3-苯基 3-丁烯 *N*-酰基吡唑 **4a** 为模型底物对反应条件以及离去基团 G_2 进行了优化 (图 6), 作者发现当催化剂为 **C4**、溶剂为四氢呋喃、离去基团为 3,5-二甲基吡唑时, 反应可以得到最佳的结果 (99% yield, 99% ee)。



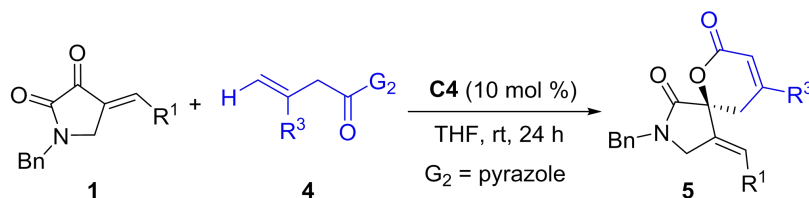
entry	4	cat	solvent	yield (%) ^b	ee(%) ^c
1	4a	C1	CH ₂ Cl ₂	74	-97
2	4a	C2	CH ₂ Cl ₂	92	97
3	4a	C3	CH ₂ Cl ₂	90	-98
4	4a	C4	CH ₂ Cl ₂	98	98
5	4a	C5	CH ₂ Cl ₂	51	-96
6	4a	C6	CH ₂ Cl ₂	37	-96
7 ^d	4a	C4	THF	99	99
8 ^d	4b	C4	THF	72	>99
9 ^d	4c	C4	THF	44	67

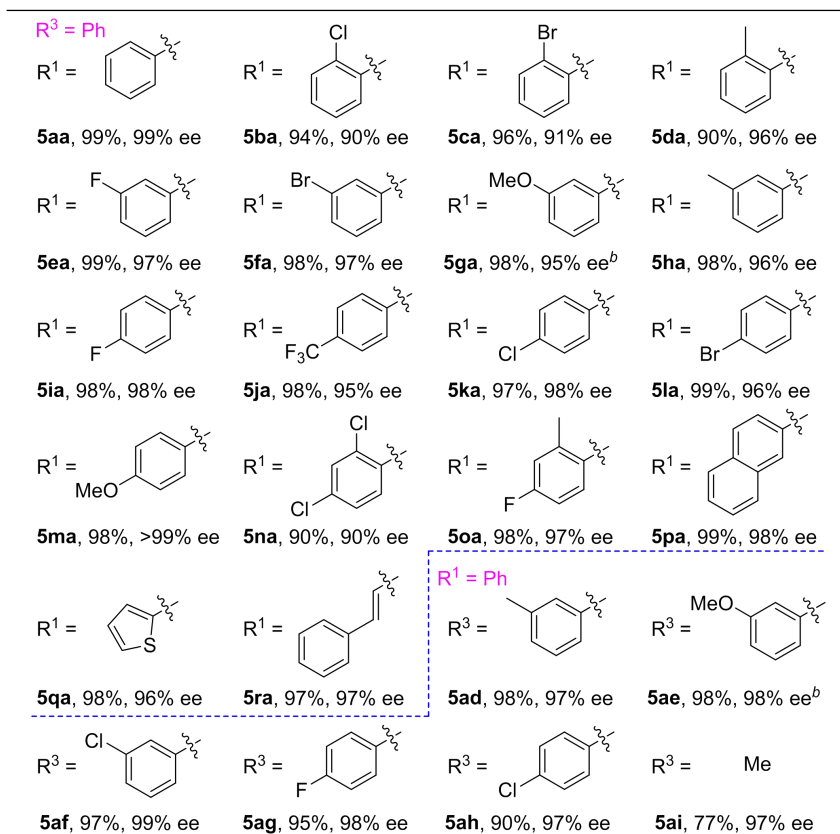
^aGeneral reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **4a** (0.2 mmol), catalyst **C** (0.01 mmol, 10 mol %) in the specified solvent (1.0 mL) at room temperature for 24h. ^bIsolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^dUsed 0.5 mL THF.

图 6 反应条件优化二

(来源: *Org. Lett.*)

在最优的反应条件下, 作者对底物的普适性进行了考察 (图 7)。芳环取代的烯酮 **1** 和 3-苯基-3-丁烯 *N*-酰基吡唑 **4a** 都可以很好地进行反应, 并且芳环上取代基的电子性质和位置对反应效率和立体选择性影响较小, 芳杂环取代的底物 **1** 亦可较好地进行该反应。同样的, R^3 基团也可以是各种不同取代的芳环或甲基, 产物保持较好的立体选择性。



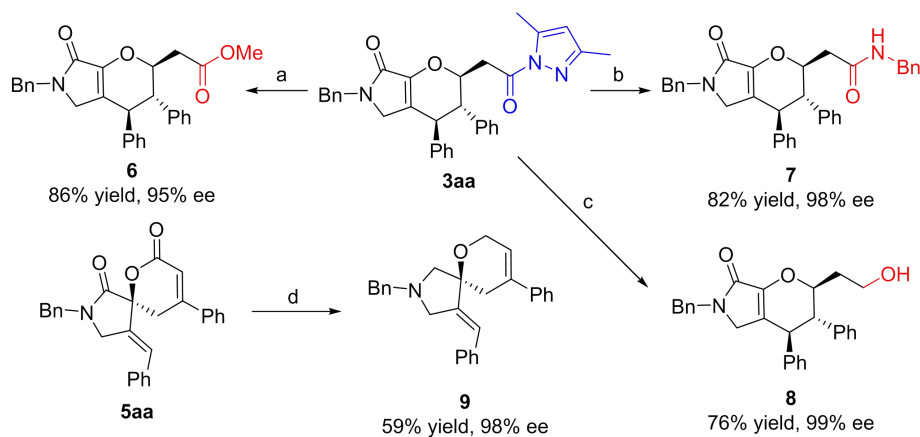


^aGeneral reaction conditions: **1** (0.1 mmol), **4** (0.2 mmol), catalyst **C4** (0.01 mmol, 10 mol %) in THF (0.5 mL) at rt for 24 h. Isolated yield. Enantioselectivity was determined by chiral HPLC analysis. ^bFor 48 h.

图 7 底物范围考察二

(来源: *Org. Lett.*)

随后, 作者对产物进行了衍生化实验 (图 8), 产物 **3aa** 结构中的酰基吡唑部分可进行多样性转化, 如: 在 DBU 的作用下可被 MeOH 取代得到酯 **6**; 在加热的条件下与 BnNH₂ 反应得到酰胺 **7**; 在 NaBH₄ 的作用下可被还原得到醇 **8**。另外, 产物 **5aa** 的内酰胺和内酯结构可以在 LiAlH₄ 的作用下完全被还原得到产物 **9**。



Reaction conditions: (a) DBU, MeOH, rt, 6 h; (b) BnNH₂, THF, 50 °C, 6 h; (c) NaBH₄, THF/H₂O, 0 °C - rt, 2 h; (d) LiAlH₄, THF, 0 °C, 6 h.

图 8 产物衍生化

(来源: *Org. Lett.*)

总结：黄慧才研究员课题组发展了一种烯酮受体的区域发散性合成策略，通过改变不饱和酰基吡唑 γ -和 β -位取代基的位置改变反应途径，同时实现环状不饱和酮 γ -1,4-和 γ -1,2-加成环化反应，高效合成一系列光学纯的并环和螺环骨架。对于具有多个亲核和（或）亲电位点的反应体系，这种通过底物位阻效应控制反应路径的方法为化合物结构多样性合成提供参考。

该研究成果近期发表在 *Organic Letters* (*Org. Lett.* **2019**, 10.1021/acs.orglett.9b04032) 上，广州中医药大学 2017 级硕士研究生张毅莉为文章的第一作者，黄慧才研究员为文章的通讯作者。该工作得到了广东省珠江人才计划、广东省教育厅创新团队等项目支持。