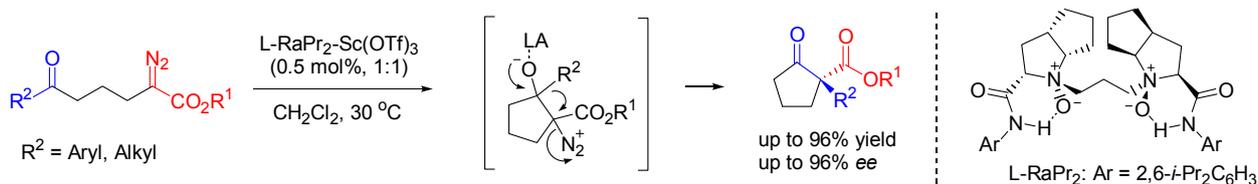


催化分子内 α -重氮酯和酮的不对称同系化反应

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 1608~1611

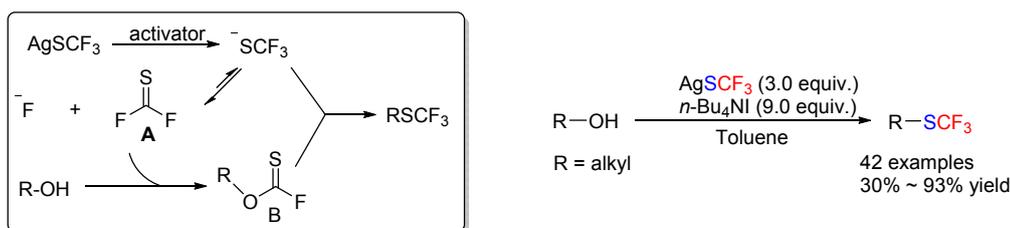
路易斯酸催化 α -重氮酯和羰基化合物的同系化反应是合成 β -酮酸酯化合物的有效方法, 反应经历亲核加成、重排历程, 其区域选择性复杂, 立体选择性控制困难. 以醛、环酮以及活化酮等羰基化合物为亲电试剂的不对称催化反应已有成功报道, 仅有的一例简单酮与 α -重氮酯的反应, 在手性双氮氧-钪配合物催化剂条件下得到了 α -胺化产物. 四川大学化学学院冯小明、李伟等基于他们在这一领域的系统研究, 设计了分子内的简单酮与 α -重氮酯的不对称同系化反应, 为手性 α -取代- β -环戊酮酯的合成提供了一个通用方法. 他们将 α -重氮酯缀入到酮的烷基取代链端, 通过分子内重氮酯对羰基的亲核加成、酮取代基迁移、重氮离去历程, 合成了含季碳中心的环戊酮衍生物. 该课题组发展的手性双氮氧-Sc(OTf)₃ 配合物表现出很好的催化性能, 在 0.5 mol% 催化剂用量和 30 °C 反应温度下, 以高达 96% 收率和 96% ee 的对映选择性得到了 α -烷基/ α -芳基取代的 β -环戊酮酯, 仅有少量的环氧产物和环丁烷衍生物的生成. 通过对底物中 α -芳基和烷基取代基以及烷基链长的仔细考察, 发现链长对反应的区域选择性有着重要影响. 基于一些实验现象, 对反应机理作了一定的阐述.



醇的直接脱羟三氟甲磺基化反应

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 897~900

三氟甲磺基(CF₃S)是强吸电子和最强亲脂基团, 因此含三氟甲磺基的化合物在药物和农药研制中有着广泛的应用. 近二年来, 发展向有机分子引入三氟甲磺基是继三氟甲基化反应后有机氟化学领域的热点研究课题之一, 但目前的工作主要集中于芳基三氟甲磺基化合物的合成. 中国科学院上海有机化学研究所卿凤翎课题组发展了醇的直接脱羟三氟甲磺基化反应. 三氟甲磺基负离子不稳定, 它会分解生成硫氟光气 **A** 和氟负离子. 卿凤翎等认为新生成的硫氟光气 **A** 作为活化剂可将醇转化成氟硫酯 **B**, 氟硫酯 **B** 与反应体系中的三氟甲磺基负离子发生取代反应可得到三氟甲磺基化合物. 在该反应机理指导下, 采用稳定的三氟甲磺银(AgSCF₃)和四丁基碘化铵分别作为三氟甲磺基来源和活化剂, 可将伯醇和仲醇直接转化成烷基三氟甲磺基化合物. 该反应是将副反应转化为有用反应的成功实例.

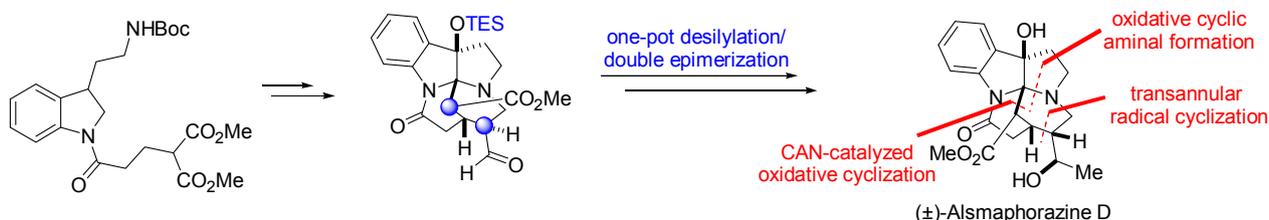


Proposed reaction mechanism

吲哚生物碱 Alsmaphorazine D 的全合成

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 879~882

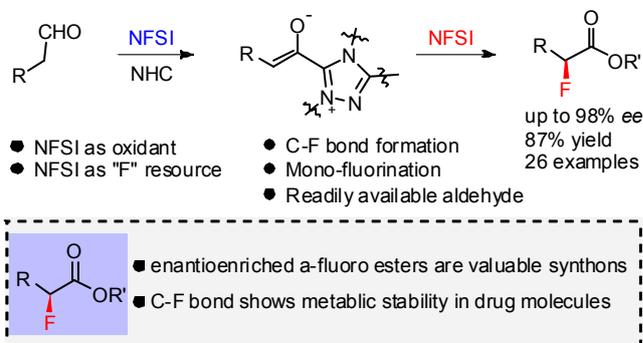
夹竹桃科鸡骨常山属植物广泛存在于非洲和亚洲的热带地区, 目前已成为熟知的富含独特单萜吲哚骨架结构的杂环生物碱的主要来源. 此类生物碱由于其生源合成途径的有趣性以及抗肿瘤、抗菌、抗炎、止咳和抗疟疾等显著的生理活性引起了化学家们很大的研究兴趣. 最近, 日本星药科大学药理学系 Morita 课题组从生长于马来西亚的鸡骨常山属植物的呼吸根叶的提取物中分离得到了一类新的生物碱结构, 并将其命名为 Alsmaphorazines A~E. 在此家族中, Alsmaphorazines D 和 E 具有一种新颖的六氢吡咯[2,3-*b*]吡咯并二氮杂双环[3.3.1]壬烷核心结构, 并且分子中含有 6 个连续的手性中心. 整个分子骨架较为拥挤, 在全合成上具有极大的挑战性, 已成为近年来化学合成的热门天然产物. 最近, 浙江大学化学系的丁寒锋小组运用硝酸铈铵(CAN)催化的分子内氧化环合串联反应、氧化缩醛胺化环合反应、跨环自由基关环反应以及一锅法脱硅/双差向异构化反应为关键步骤, 简洁高效地实现了(±)-alsmaphorazine D 的首次全合成, 并通过比对 Alsmaphorazine D 及 19-*epi*-alsmaphorazine D 的二维核磁共振光谱, 间接确证了分子中侧链 C(19)位的相对构型. 目前, 关于此类天然产物及其类似物的不对称合成以及后续的生物活性筛选正在进行之中.



氮杂环卡宾催化的不对称氟化反应

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 656~659

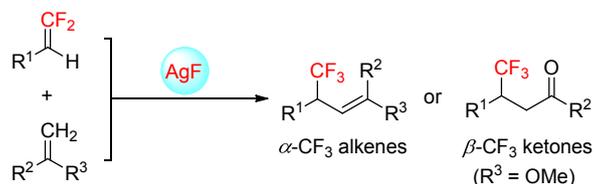
自然界的生命过程完全不依赖氟的代谢, 因而含氟的有机化合物在自然界中的含量微乎其微. 然而, 目前很多药物分子中都含有至少一个氟原子, 主要是因为氟原子的存在可以改变药物分子的脂溶性和代谢稳定性等. 如何不对称构筑 C—F 键, 是有机氟化学中的一个难点. 清华大学医学院药理学系汪舰课题组首次报道了一种通过氮杂卡宾催化, *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)氧化, 在简单脂肪醛的 α -位不对称氟化的方法. *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)是工业上常用的氟试剂, 市场上广泛易得, 但是其作为氧化剂的使用在科学上鲜有报道. 本方法首次综合运用 *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)作为氧化剂和氟试剂, 在简单脂肪醛的 α -位高选择性的引入氟原子. 本论文中描述的方法为含氟药物化学品的的设计合成与修饰提供了一种简单高效的方法, 又由于该方法所用原料简单易得, 实验操作简便, 适合放大生产, 具有广阔的工业应用前景.



氟化银促成两个烯烃的氟化-偶联: 简易合成 α -CF₃ 烯烃和 β -CF₃ 酮的新方法

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 638~642

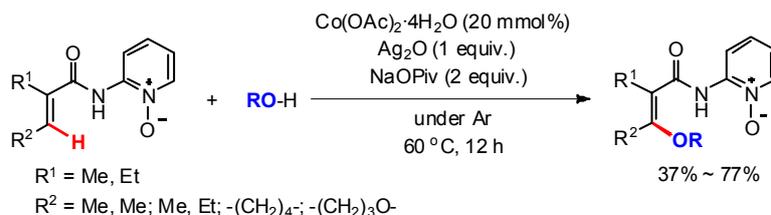
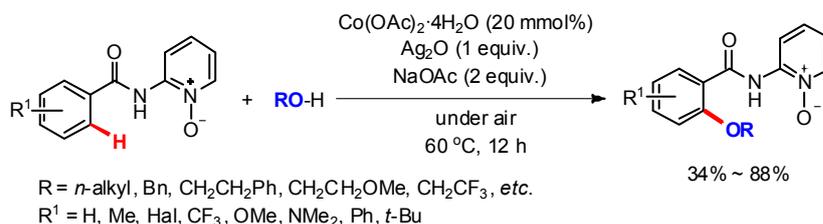
三氟甲基(CF₃)官能团的引入通常能显著改变母体分子的物理、化学和生物性质, 因此含三氟甲基的有机化合物在药物、材料和生物化学等诸多领域被广泛应用。由于自然界中的氟元素绝大多数以无机物的形式存在, 如何向有机分子引入三氟甲基便成为一个重要研究命题。目前有机化学家们主要采用直接三氟甲基化法或含三氟甲基的砌块法实现向目标分子中引入三氟甲基。但是这两种方法都必须预先获得含三氟甲基官能团的前体, 然后再拼接。中国科学院上海有机化学研究所的胡金波课题组另辟蹊径, 以二氟烯烃为前体与氟化银反应, 现场生成的“ α -CF₃ 有机银”物种进一步与另一分子非氟烯烃发生 C—C 键偶联, 从而巧妙地实现了一锅法完成 CF₃ 基团的形成及其在较复杂分子骨架中的引入。该方法充分利用两种烯烃的不同反应性, 可高效合成含 α -CF₃ 的烯烃和含 β -CF₃ 的酮, 具有非常好的应用价值。作者还展示了这一方法在具有药物活性的杂环骨架分子合成中的应用。机理研究表明氟化银在反应过程中扮演了至关重要的多重作用。



钴催化的 C(sp²)—H 键的烷氧基化反应

Angew. Chem. Int. Ed. **2015**, *54*, 272~275

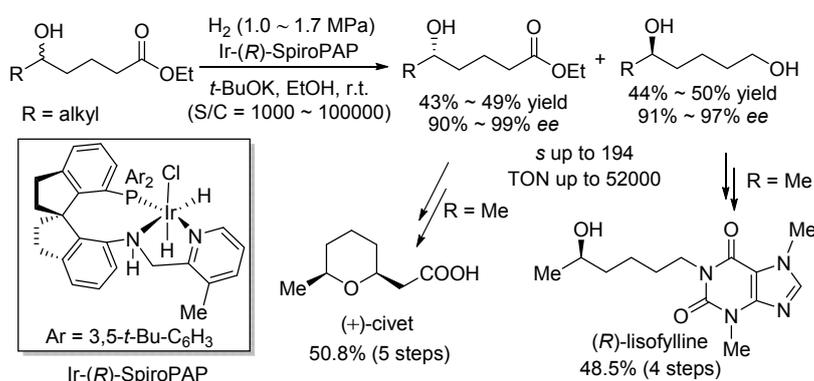
醚类化合物广泛分布于天然产物及具有生理活性的医药化合物中, 相对于传统的乌尔曼交叉偶联反应, C—H 的烷氧基化是最有效和简单的构筑 C—O 键的方法之一。目前 C—H 键的直接烷氧基化的催化策略集中在钯和铜催化剂, 但在底物的范围和催化体系的适用性等方面具有很大的局限性。郑州大学化学与分子工程学院宋毛平课题组利用廉价易得的、易引入和离去的 2-氨基吡啶氮氧化物为导向基团, 在温和条件下实现了钴催化的苯甲酰胺底物的 C(sp²)—H 键烷氧基化反应。此外, 该催化体系还能运用到丙烯酸类酰胺化合物的烷氧基化反应中, 并实现了首例过渡金属催化的丙烯酸衍生物与醇的 C—O 键交叉偶联反应。该方法首次将廉价低毒的钴催化剂应用到 C—O 偶联化反应中, 提供了一种有效的合成芳基和烯基醚化合物的方法。



消旋脂肪醇的不对称催化氢化动力学拆分

J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 17426~17429

链状手性脂肪醇结构广泛存在于天然产物分子中，也是许多手性药物的重要结构组成部分。尽管化学家们在过去几十年中已经发展了许多不对称合成方法，但手性脂肪醇的高效、高选择性合成仍然是一个挑战。例如，羰基化合物的不对称催化氢化反应目前仅适用于具有大位阻烷基的手性脂肪醇的合成。因此，从消旋的手性脂肪醇进行动力学拆分仍然是获取光学活性手性脂肪醇的主要方法。然而，在目前已报道的消旋手性脂肪醇的动力学拆分中，一个对映异构体的羟基被转变成其它官能团，因而损失了一半的底物。最近，南开大学元素有机化学研究所周其林、谢建华等将不对称催化氢化反应与动力学拆分巧妙结合，发展了一个全新概念的手性脂肪醇拆分新方法。即通过在消旋脂肪醇的远端引入一个酯基，并通过催化氢化酯基来实现消旋脂肪醇的动力学拆分。他们研究发现手性螺环吡啶胺基膦配体的铱络合物催化剂 Ir-SpiroPAP 对一系列消旋 δ -羟基酯的催化氢化动力学拆分非常有效，拆分的选择因子达到 194，对映选择性达到 99% ee，反应的转化数达到 52000。这一方法的最大优点是，拆分过程中醇的两个对映异构体的羟基都没有发生变化，反应的产物和回收的底物均为手性脂肪醇。他们还成功地将这一新方法应用到了手性药 (*R*)-lisofylline 和天然产物 (+)-civet 的不对称合成中。



一锅法三重串联接力催化构建手性螺环吡啶啉类化合物

Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, *53*, 13740~13745

受大自然多种酶催化的串联反应启发，结合不同催化剂的优势来发展新的不对称串联反应受到广泛关注。尽管利用两种催化剂实现的接力催化已经取得很大进展，但利用三种不同催化剂实现的不对称三重接力催化还有待发展。最近，华东师范大学化学与分子工程学院周剑课题组模块化组合钯催化的硝基还原、Brønsted 酸催化的酮亚胺形成和手性叔胺硫脲双功能催化的 6π 电环化反应这三步转化，实现了一个少见的一锅法三重串联接力催化的反应，能从简单的硝基化合物出发，以高达 99% 的 ee 值合成一系列手性螺环吡啶啉类化合物。该反应操作简单，仅需在上一步反应结束后，加入下一步反应的催化剂和试剂即可，并不需要改变溶剂、反应瓶和额外的中间处理步骤。

