

[3+3]-从头合成吡啶

张世举¹, 黄莎华^{1,2*}, 刘莹¹, 宋琪¹, 洪然^{2*}¹ 上海应用技术大学化学与环境工程学院, 上海 201418;² 中国科学院上海有机化学研究所, 天然产物有机合成化学重点实验室, 上海 200032

* 联系人, E-mail: shahua@sit.edu.cn; rhong@sioc.ac.cn

[3+3]-*De novo* synthesis of pyridineShiju Zhang¹, Shahua Huang^{1,2*}, Ying Liu¹, Qi Song¹ & Ran Hong^{2*}¹ School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China;² Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

* Corresponding authors, E-mail: shahua@sit.edu.cn; rhong@sioc.ac.cn

doi: 10.1360/N972019-00271

天然产物的独特结构和重要生理活性是药物发现的重要灵感来源. 有些天然产物本身或其结构类似物是重要的临床药物, 而天然产物合成过程中发展的新方法也促进了结构新颖化合物的设计, 给药物发现带来新机遇. 吡啶的合成和反应性不仅是基础有机化学教科书中讲授的重要内容, 同时也是许多药物分子和天然产物的基本结构单元. 如上市药物, 用于胃食管返流性疾病(GORD)的质子泵抑制剂奥美拉唑(esomeprazole)、缓解慢性特发性荨麻疹及常年过敏性鼻炎的全身及局部症状的第三代组织胺拮抗剂地氯雷他定(desloratadine)、维生素B₆以及从萝芙木中分离到的吡啶生物碱香鹰爪花碱(suaveoline)等均具有多取代的吡啶环结构(图1).

近年来惰性键活化(如C-H键活化)领域的大量开创性工作, 使得吡啶环上不同位点的C-H键活化和官能团化成为合成多取代吡啶非常有用的方法^[1]. 然而, 对于带有敏感官能团的复杂结构, 这些直接的转化策略依然需要面临一系列区域选择性的挑战. 如果从头合成(*de novo* synthesis)可以将特殊结构片段从设计之初加以考虑, 就不需要在前一种策略中吡啶环多位点官能团化时因筛选合适的反应组分而绞尽脑汁. 基于这样的研究思路, 兰州大学李云课题组^[2]对经典的吡啶合成策略加以重新设计, 创造性地利用炔丙基胺与烯醛的[3+3]-缩合反应, 炔基迅速通过异构化形成共轭的6 π 电子体系. 在加热条件下, 通过对旋实现电环化反应形成带有环外双键的二氢吡啶中间体(图2(a)). 由于该中间体能在温和(如加入1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU))条件下快速地芳构化, 环外双键迁移至环内, 从而完成多取代吡啶的合成(图2(b)). 通过离去基团的

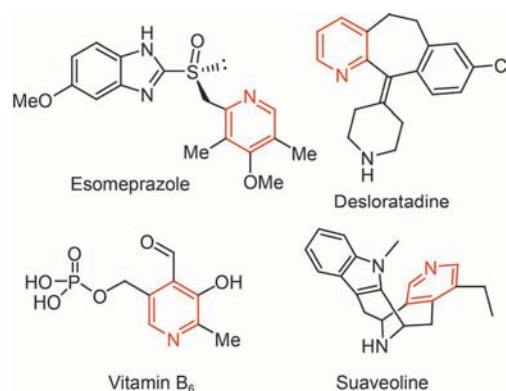


图1 (网络版彩色)含吡啶环结构的药物和天然产物

Figure 1 (Color online) Selected pyridine-containing drugs and natural products

引入(如苯甲酰氧基BzO), 可以进一步消除得到乙烯基的吡啶衍生物(图2(c)). 芳构化过程成为该电环化反应的驱动力, 使得原料能快速转化. 利用炔基底物的优势在于无须使用氧化脱氢的芳构化过程中所伴随的其他副产物的生成, 如2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)是常用的氧化剂, 而还原态的二氢DDQ会给后处理分离纯化时带来一定的烦琐操作^[3]. 加之炔丙基胺廉价易得且易于制备, 因此新发展的合成方法简便实用(图2(b), (c)).

更值得赞赏的是, 他们还把这一新颖的构环模式应用到香鹰爪花碱(suaveoline)的合成中(图3(a)). 按照文献[4]方法先四步制备Trudell-Cook烯醛中间体, 然后在优化的条件下与2-丁炔胺缩合并发生后续的电环化成环反

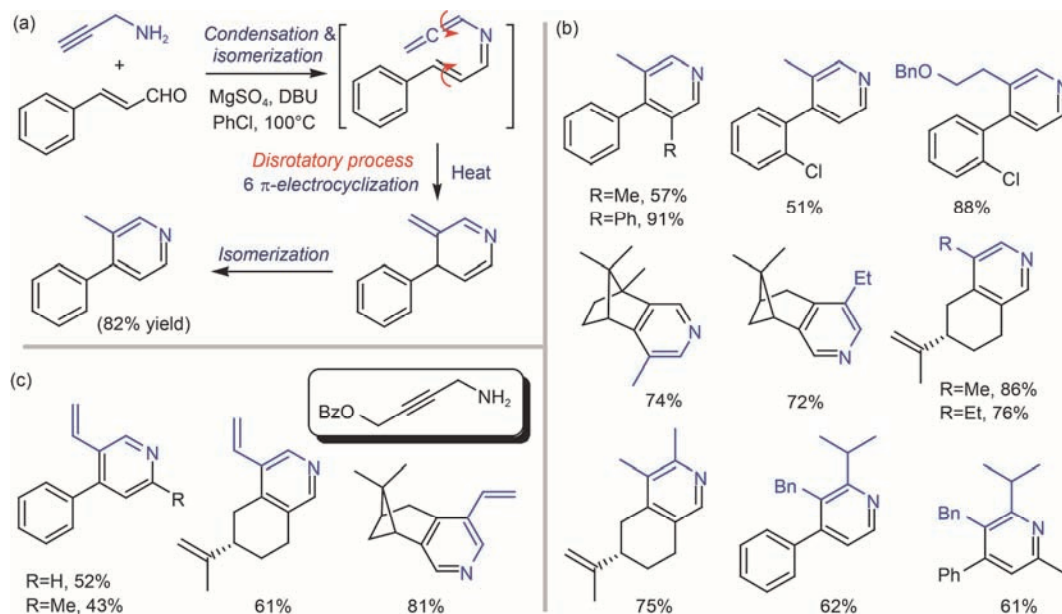


图2 (网络版彩色) 6 π -电环化反应合成多取代吡啶结构. (a) 模型底物的电环化反应; (b) 多取代吡啶产物; (c) 带乙烯基的多取代吡啶产物

Figure 2 (Color online) 6 π -electrocyclization enabled synthesis of substituted pyridines. (a) Electrocyclization of the model substrate; (b) selected substituted pyridines; (c) selected vinylation pyridines

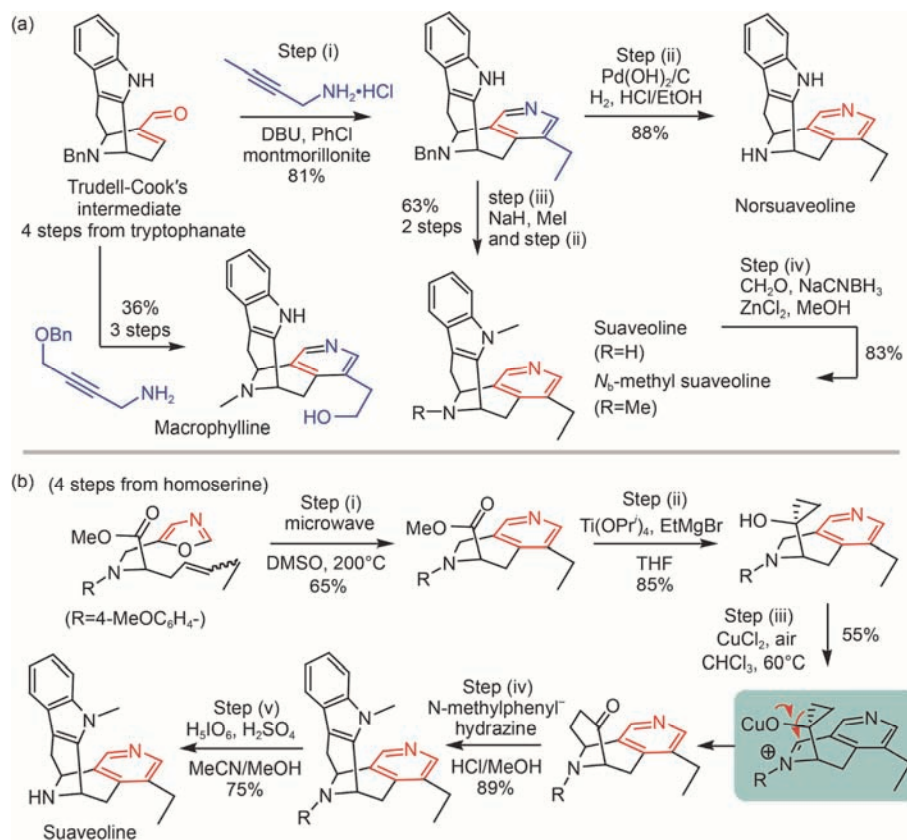


图3 (网络版彩色) 香鹰爪花碱家族生物碱的高效合成. (a) 6 π -电环化反应构建吡啶; (b) Diels-Alder反应构建吡啶

Figure 3 (Color online) Efficient synthesis of suaveoline alkaloids. (a) 6 π -electrocyclization to access pyridine; (b) Diels-Alder reaction to access pyridine

应. 由于桥环结构的空位阻, 反应需要更高的温度得以进行, 并以81%的产率分离得到吡啶环产物, 脱除桥顶端叔胺上的苄基保护基, 就可以获得新香鹰爪花碱(norsuaveoline). 若先在吡啶N_a位甲基化, 脱除N_b-苄基就能得到香鹰爪花碱(suaveoline); 将桥顶端的N甲基化将得到另一天然产物N_b-甲基香鹰爪花碱(N_b-methylsuaveoline). 吡啶形成过程中采用末端带有苄氧基的丁炔胺, 用同样的合成步骤可以合成大叶千里光碱(macrophylline). 这些生物碱均通过单晶衍射进一步确定了其结构. 这一合成中采用的吡啶构建方法可以把原有路线的合成步骤从12步缩减至6步, 大大提高了合成效率. 结合前面的各类取代吡啶的底物文库, 可以很方便地获得系列香鹰爪花碱的结构类似物, 为天然产物的构效关系(structure-activity relationship)研究打下基础.

最近重庆大学张敏团队^[5]设计了新的策略同样完成了香鹰爪花碱的全合成. 吡啶的构建采用Diels-Alder和芳构化的方法(图3(b)). 他们的合成思路另辟蹊径, 发展了铜催化的环丙烷醇开环对现场氧化形成的亚胺阳离子加成,

巧妙地构建氮杂桥环, 仅以9步完成了香鹰爪花碱(suaveoline)的不对称合成. 该方法同样简洁高效, 把吡啶环构建放在合成后期, 完善了先前路线中吡啶环系官能团化不足的欠缺^[2].

虽然多取代吡啶的有多种合成方法, 但是针对特定底物, 特别是活性天然产物的结构而开发的合成方法学, 将更具有针对性, 更适用于天然产物结构类似物的合成. 考虑到天然产物的“优势结构”(privileged structure)片段在药物研发中的重要性, 能用于后期结构改造的合成方法更凸显其应用价值. 李云团队^[2]的吡啶构建策略, 可以很方便地把系列结构仅通过一步就耦合到最终产物结构中; 张敏团队^[5]的氧化跨环重排构建氮杂桥环和吡啶的后期引入, 丰富了合成中的策略性的后修饰(strategic late-stage functionalization), 给后续的药物化学研究提供了有力的合成手段. 当然, 与酶催化定点修饰复杂结构的效率相比^[6], 合成化学目前依然欠缺更有效的调控手段, 这也激励我们发展更好选择性的化学转化方法.

参考文献

- 1 Nakao Y. Transition-metal-catalyzed ch functionalization for the synthesis of substituted pyridines. *Synthesis*, 2011, (20): 3209–3219
- 2 Zhao Z, Wei H, Xiao K, et al. Facile Synthesis of pyridines from propargyl amines: Concise total synthesis of suaveoline alkaloids. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 1148–1152
- 3 Vargas D F, Larghi E L, Kaufman T S. The 6 π -azaelectrocyclization of azatrienes. Synthetic applications in natural products, bioactive heterocycles, and related fields. *Nat Prod Rep*, 2019, 36: 354–401
- 4 Trudell M L, Cook J M. Total synthesis of ($\pm$)-suaveoline. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 7504–7507
- 5 Tan Q, Yang Z, Jiang D, et al. Copper-catalyzed aerobic oxidative cyclization cascade to construct bridged skeletons: Total synthesis of (–)-suaveoline. *Angew Chem Int Ed*, 2019, doi: 10.1002/anie.201902155
- 6 Fessner N D. P450 monooxygenases enable rapid late-stage diversification of natural products via C–H bond activation. *ChemCatChem*, 2019, doi: 10.1002/cctc.201801829