

手性磷酸催化的不对称 Ugi 四组分反应

徐明华

中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

E-mail: xumh@simm.ac.cn

Ugi反应最早报道于1959年,是指将一分子醛或酮、一分子胺、一分子羧酸以及一分子异脒通过一锅法缩合生成具有类多肽结构的 α -酰胺基酰胺的四组分反应。 α -酰胺基酰胺结构广泛存在于各种生物活性分子、天然产物和药物分子中(图1),在新药发现中是一类优势骨架,也是一些重要有机分子的功能单元,因此这类化合物的合成一直是有机和药物化学家们关注的热点。

利用Ugi四组分反应,可以方便地实现 α -酰胺基酰胺化合物的多样性合成,进而快速建立分子库。在之前的研究中,化学家发展了基于手性氨基酸和利用不同手性底物的不对称诱导策略来合成相应的手性 α -酰胺基酰胺产物,由于Ugi反应是多组分参与的一锅反应,体系相对复杂,通常会有较强的背景反应,尤其存在包括Passerini反应在内的多种竞争反应,因此要实现高效高选择性的手性催化非常具有挑战性。除了Ugi-type反应^[1-3]以及Ugi三组分反应^[4],经典Ugi四组分反应的催化不对称合成一直没有报道。近日,南方科技大学谭斌课题组在该领域取得突破,利用手性磷酸首次实现了催化不对称的四组分Ugi反应,成功用于一系列高光学纯度手性 α -酰胺基酰胺化合物的合成;加州大学洛杉矶分校Houk课题组通过计算,对反应机理进行了详细的理论研究,揭示了反应过渡态并解释了手性磷酸催化剂对反应立体化学的调控,该成果于2018年9月14日在*Science*在线发表(图2)^[5]。

谭斌课题组在前期的研究中发现,由于手性磷酸的酸性强于羧酸,能有效抑制背景反应;同时手性磷酸和羧酸通过氢键结合二聚可增强磷酸的酸性以及羧酸的亲核

性;亚胺的反应活性一般高于醛,可有效抑制Passerini反应。2016年,王德先、王梅祥、祝介平合作研究团队^[4]就曾利用手性磷酸,通过动态动力学拆分方法实现了催化的不对称Ugi四中心三组分反应。

手性磷酸结构丰富多样,而且很多已商品化。在考察了各种反应条件并筛选了大量催化剂后,谭斌课题组^[5]发现基于手性螺环骨架的SPINOL衍生的手性磷酸CPA4和CPA6能有效催化反应并给出优秀的对映选择性结果。对于芳香醛,CPA4表现出更好的选择性,ee值最高可达94%;而对于脂肪醛,CPA6具有极好的催化作用,ee值最高可达99%。反应对羧酸也表现出很好的底物适应性,各种脂肪酸和芳香羧酸都可顺利进行。另一方面,各种不同位阻的异脒也都适用于这个催化反应体系。这样,他们利用手性磷酸催化,通过各种底物的组合,方便地构建了80多个高光学纯度的手性 α -酰胺基酰胺化合物。有意思的是,虽然手性磷酸CPA4和CPA6的构型相同,但是得到的反应产物的构型却是相反的。

加州大学洛杉矶分校Houk课题组^[5]基于实验结果,通过DFT理论计算,详细探讨了磷酸催化下的Ugi四组分反应机理和活化模型。研究结果表明,该反应涉及了3个关键过渡态,其中每个过渡态都含有磷酸,起到双功能活化作用。反应的决速步是异脒进攻被磷酸(结合了羧酸)活化的亚胺。在对映选择性控制方面,底物(亚胺)和催化剂之间的非键作用力起到主导作用:在优势过渡态中,亚胺底物的芳基处于催化剂的两个环己基之间(图2)。相同构型的手性磷酸催化剂CPA4和CPA6所适用醛分别是芳香醛和脂肪醛,而相应的

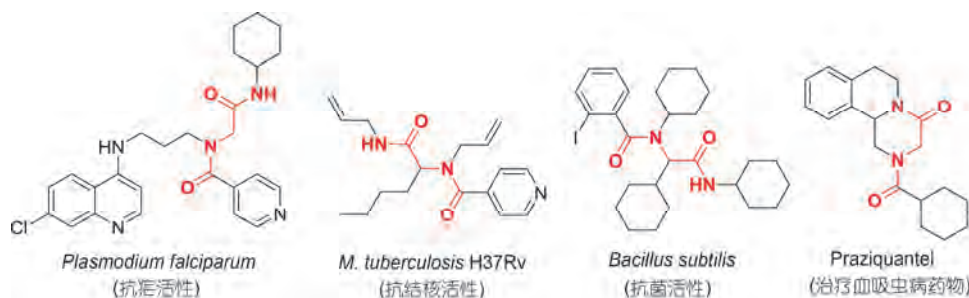


图1 (网络版彩色)含 α -酰胺基酰胺结构片段的重要生物活性分子

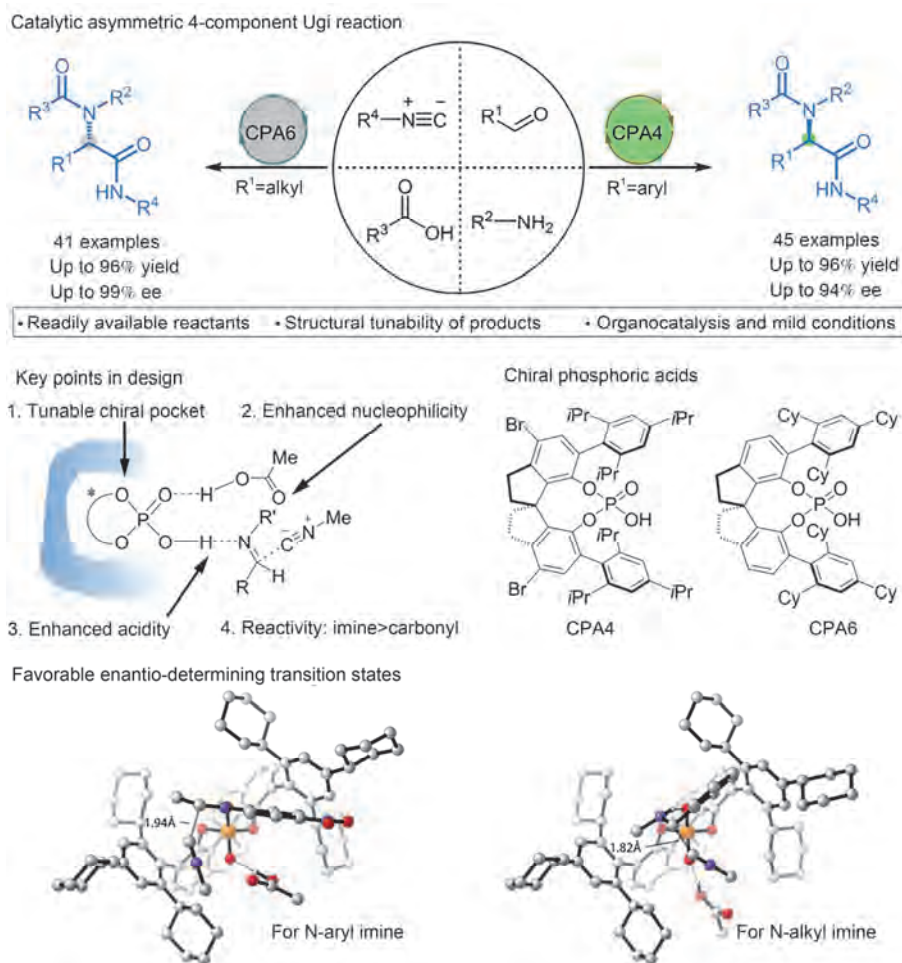


图2 (网络版彩色)催化不对称Ugi四组分反应的设计和探索^[5]

胺分别为脂肪胺和芳香胺, 因此最终得到的产物构型相反。

谭斌及其合作团队利用手性磷酸催化, 成功发展了一个操作简单、条件温和、底物适用范围广、立体选择性优异的催化不对称Ugi反应, 结合多组分反应和有机催化的优点, 通过4个非手性原料高效地合成了多达86个手性

α -酰胺基酰胺化合物。DFT计算揭示了反应的过渡态模型, 催化剂活化模式和立体选择性控制。这是近60年来首次实现催化的对映选择性Ugi四组分反应, 也是催化不对称多组分反应研究领域的一次突破, 该方法有望在化学生物学、生物医药、材料等领域发挥重要作用。

参考文献

- 1 Pan S C, List B. Catalytic three-component Ugi reaction. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 3622–3625
- 2 Yue T, Wang M X, Wang D X, et al. Brønsted acid catalyzed enantioselective three-component reaction involving the α addition of isocyanides to imines. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 6717–6721
- 3 Hashimoto T, Kimura H, Kawamata Y, et al. A catalytic asymmetric Ugi-type reaction with acyclic azomethine imines. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 7279–7281
- 4 Zhang Y, Ao Y F, Huang Z T, et al. Chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric Ugi reaction by dynamic kinetic resolution of the primary multicomponent adduct. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 5282–5285
- 5 Zhang J, Yu P, Li S Y, et al. Asymmetric phosphoric acid-catalyzed four-component Ugi reaction. *Science*, 2018, 361: eaas8707