
类似生物合成！科学家发现手性哌啶合成新方法

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20592.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

类似生物合成!科学家发现手性哌啶合成新方法。

2022年10月20日，英国利物浦大学肖建良团队在Nature Catalysis期刊上发表了一篇题为Synthesis of chiral piperidines from pyridinium salts via rhodium-catalysed transfer hydrogenation的研究成果。

该成果报道了在手性胺和水存在的转移氢化条件下，手性胺和吡啶上的氮发生置换，实现了类似生物合成中的转胺化反应，这个转胺化的机制为手性哌啶的快速合成提供了新方案。论文通讯作者是肖建良;第一作者是武建军。

手性哌啶结构广泛存在于天然产物、生物活性分子和批准上市的药物中(图1)。在众多的合成方法中，通过不对称氢化或转移氢化还原吡啶直接得到手性哌啶，无疑是最具吸引力的合成手段，原因在于其具有合成步骤短、绿色清洁、高对映选择性以及原料廉价易得等特点。过去20年来，国内外在这一领域开展了大量的研究工作，尤其是利用底物活化的策略，即通过不对称氢化吡啶盐得到手性哌啶，取得了非常不错的进展。但高氢气压力、特殊催化剂，特别是底物范围受限，例如难以兼容含还原性、配位性官能团和氟代吡啶的底物，极大的限制了这个方法的应用。

Piperidine-containing drugs and natural products

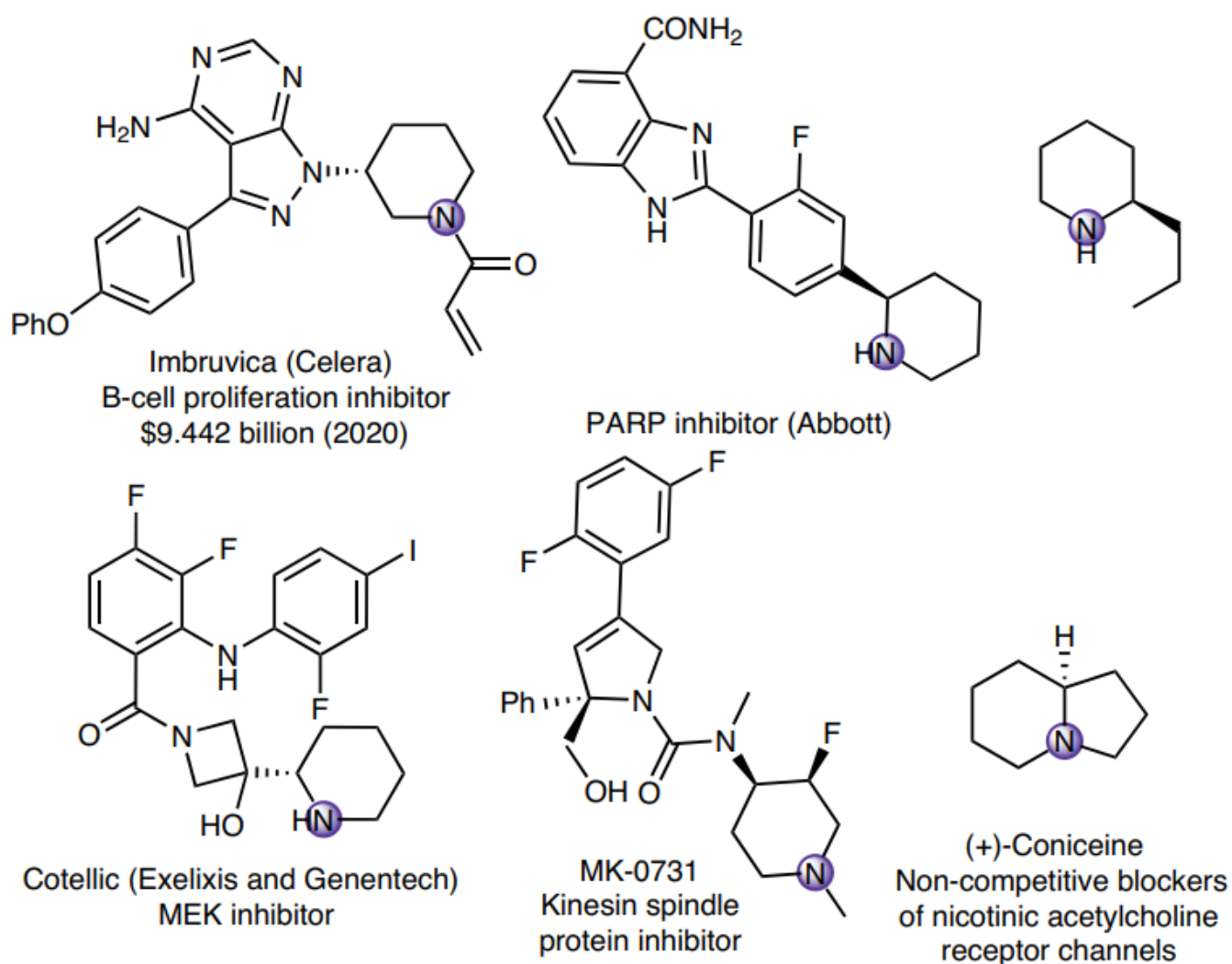


图1：含手性哌啶的药物和天然产物

在之前的研究工作中(Adv. Synth. Catal. 355, 35 – 40, 2013), 肖建良教授团队意外地发现了一个全新的反应策略, 不对称还原转胺化(asymmetric reductive transamination, ART)。该反应的核心亮点是在水存在的还原条件下, 手性胺置换了吡啶环上的氮, 同时实现了几乎完全的手性诱导, 得到高对映选择性高收率的手性哌啶, 特别是手性氟代哌啶。值得一提的是, 反应机理显示大约10步独立化学转化参与其中, 如氢加成、水解开环、胺置换、再关环, 最后不对称还原, 由此成功实现了从原料吡啶到手性哌啶的合成(图2)。考虑到一级胺(伯胺)的广泛存在和原料吡啶的廉价易得, 该ART研究同时提供了对哌啶修饰的有力新工具, 实现了对哌啶的 ^{15}N 同位素标记以及常规方法难于实现的哌啶烷基化。

图2：转移氢化和ART工作以及反应机理

在最佳的ART反应条件下，作者对反应的底物范围进行了考察，结果显示2-芳基和烷基都能实现高效的转化，特别是传统氢化方法不能兼容的还原性基团，如卤素、硝基、氰基、酮、酯基和烯烃(图3)。含配位性的基团如杂芳环、醇和保护的氨基，都不会抑制该反应的进行。利用手性 α -苯乙胺得到手性哌啶是该ART反应最先的应用，进一步研究发现其他的一级胺也可以用来作为烷基化试剂，从吡啶盐直接合成N-烷基化哌啶。对于不稳定的烷基化试剂或者不易得的哌啶，该方法具有明显的优势。另外，除了手性 α -苯乙胺外，其他的手性一级胺包括氨基酸衍生物，也可以转化为相应的哌啶衍生物，同时保留高对映选择性。因为 α -苯乙胺的R和S构型都是已商业化，并且廉价易得的试剂，相应的手性哌啶产品的两个对映异构体也很容易通过此方法获得。同时大部分的手性 α -苯乙胺是可以在反应结束后回收的;利用回收的 α -苯乙胺不会影响该反应的结果。

尽管氟和哌啶在药物研发中占据重要地位，直接从氟代吡啶制备手性氟代哌啶是罕见的。作者发现在标准ART条件下，一系列3-氟吡啶原料可以被转化为手性3-氟哌啶，且同时产生了2个手性

中心，其中顺式绝对构型占主导。与2-取代底物一致的是，各种还原性和配位性的基团都能很好的兼容(图3)。

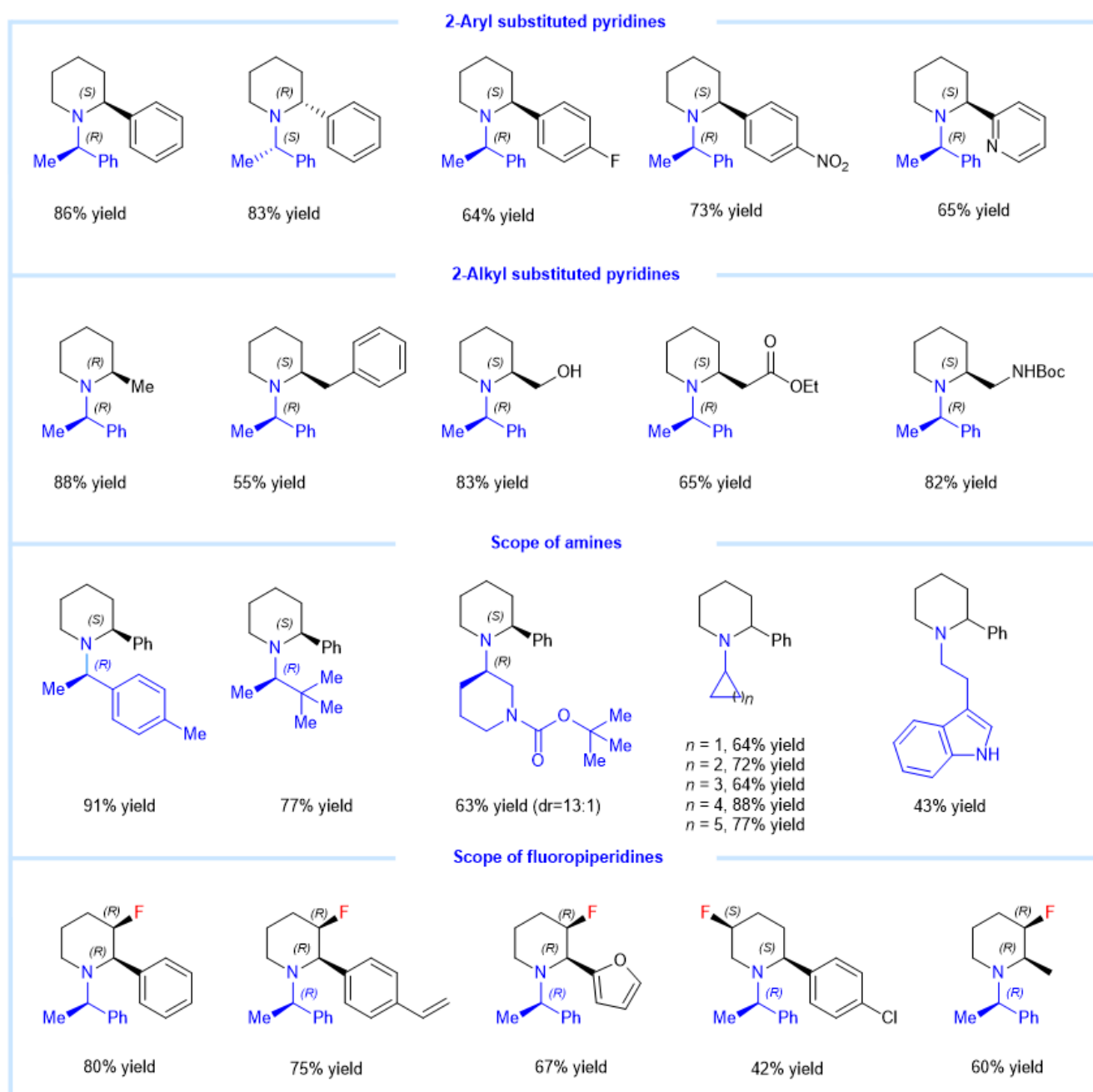


图3：部分不对称转移胺化产物

ART反应被进一步应用到天然产物的合成和 ^{15}N 同位素标记，以及对复杂上市药物的后期修饰，为潜在的药物改造提供了新的方法。最后作者和Merck旗下的试剂公司Sigma-Aldrich合作，利用ART反应成功地将反应规模放大到百克级甚至公斤级，实现了多种新颖手性砌块的商业化(图4)。

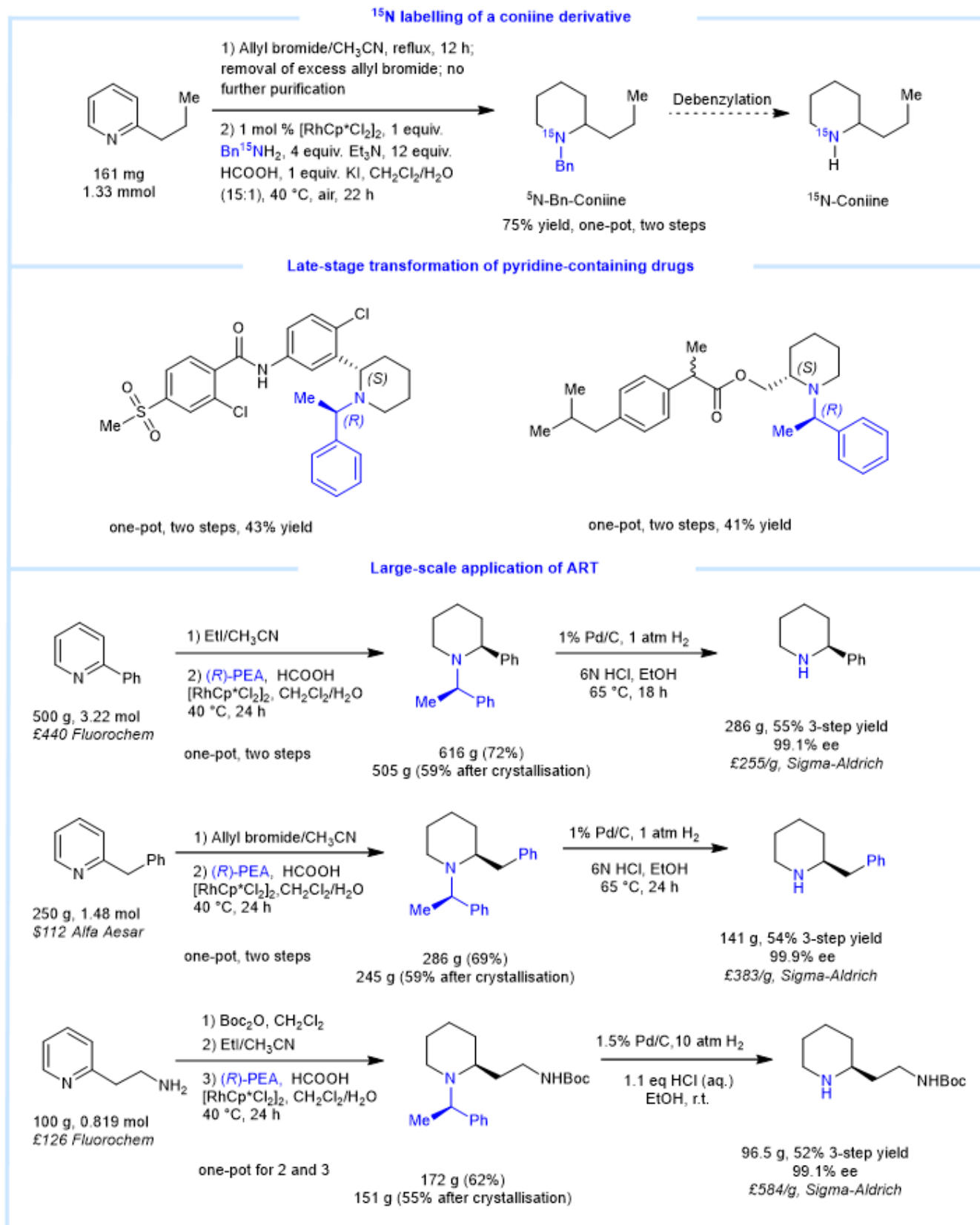


图4：不对称转移胺化反应的应用

最后值得一提的是，该ART工作的大部分是在十年前完成的。基于该项目的PCT专利，肖建良教

授团队在中英两地分别创办了Liverpool ChiroChem和凯诺科(泰州)药物研发有限公司。另外，该ART成果作为利物浦大学化学系提交的四项成果之一参加了2021全英高校七年一次的科研评定，利物浦大学化学系科研成果影响力(impact)被评为全英第三，详见下面报道：

<https://www.liverpool.ac.uk/chemistry/research/research-impact/catalyst-research-leads-to-internationally-recognised-company/>

该工作得到了辉瑞公司、阿斯利康公司、利物浦大学以及Innovate UK Knowledge Transfer Partnership(KTP11214, R.G.)的支持。特别需要说明的是，第二作者陈振钰独立发现了ART反应在手性氟代哌啶上的应用，使ART反应为极具挑战的手性氟代哌啶的制备提供了新方案。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41929-022-00857-5>

作者：肖建良等 来源：《自然-催化》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发