可见光促进的氧化还原催化反应在天然产物全合成中的应用

谭芬^{*,a,b} 肖文精^b

(^a湖北第二师范学院 植物抗癌活性物质提纯与应用湖北省重点实验室 武汉 430205)

(^b华中师范大学 农药与化学生物学教育部重点实验室和化学学院 武汉 430079)

摘要 可见光促进的光氧化还原催化在近年来取得了重要进展,许多可见光光氧化还原的反应被用于复杂分子的构建.本文概述了这一领域的最新成果,重点介绍该策略作为关键步骤在天然产物及类天然产物化合物的全合成中的应用.

关键词 可见光;光氧化还原催化;杂环;天然及类天然产物;全合成

Visible-Light Photoredox Catalysis in Natural Products Synthesis

Tan, Fen^{*,a,b} Xiao, Wenjing^b

(^a Hubei Key Laboratory of Purification and Application of Plant Anti-cancer Active Ingredients, Hubei University of Education, Wuhan 430205)

(^b Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology Ministry of Education and College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

Abstract In recent years, remarkable achievements have been made in the field of the visible-light-induced photoredox catalysis. Many highly efficient and environment-friendly reactions have been developed and used in the construction of complex molecules. This manuscript will highlight the latest advances in this research area and overview the applications of this strategy as the key step in the total synthesis of natural products and natural product-like compounds.

Keywords visible light; photoredox catalysis; heterocycle; natural and natural product-like; total synthesis

可见光作为一种清洁、廉价且可再生的自然资源,其催化的光化学反应早在 19 世纪初就受到了化学家们的关注^[1].基于该策略诱导的有机合成反应在 19 世纪 70 年代后期逐渐引起了人们的兴趣^[2].但是直至最近几年,随着人们对其催化机理的认识和光氧化还原催化剂的发展,可见光促进的光氧化还原催化得到了迅速发展,并且取得了显著的成就,成为当前非常热门且具有挑战性的研究领域之一^[3].在可见光诱导的光氧化还原反应中,钌和铱的联吡啶类络合物^[4]因其易于制备,室温下稳定以及优越的光氧化还原特性而备受化学家们的青睐,用该类络合物作为可见光光催化剂来合成一些重要的有机化合物成为了科学家们的研究热点.此外,有机染料^[5]与等离子体光催化剂^[6]也可被用来作为有效的催化剂参与到有机光化学反应中.

目前报道的可见光催化反应主要是基于电子转移和能量转移两种反应途径,根据光催化剂激发态的淬灭形式不同,电子转移途径又可分为氧化淬灭和还原淬灭两种模式(Scheme 1).在这些反应过程中,首先形成了某种较为活泼的活性中间体,即离子、自由基和自由基

离子,其中自由基离子又包括了自由基正离子和自由基负离子.基于以上发现,可见光催化的有机化学转化已经被成功应用到化学键的断裂与生成,结构多样的碳环和杂环分子的构建^[7],天然产物形式上的合成^[8]及全合成^[9]等反应中.值得注意的是,利用光氧化还原策略作

图式 1 可见光催化中的三种循环模式

Scheme 1 Three types of catalytic cycles involved in visible-light-promoted photocatalytic processes

* E-mail: wxiao@mail.ccnu.edu.cn; Fax: 0086-027-6786-2041; tf860714@163.com

Received December 12, 2014; published January 8, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21232003, 21202053) and the National Basic Research Program of China (973 program, No. 2011CB808600).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21232003, 21202053)与 973 计划(No. 2011CB808600)资助.

为关键步骤实现天然产物的全合成的例子仍然比较少见, 本文将就这一方面的主要工作做详细介绍.

美国密歇根大学的 Stephenson 小组^[10a]与中科院上海有机化学研究所的李昂课题组^[10b]利用可见光光氧化还原催化调节的自由基偶联反应作为关键步骤, 分别实现了(+)-Gliocladin C 的全合成[Eq. (1a)]以及吲哚生物碱家族中 Dremontines A, G 和 F 及 Indotertine A 的首例全合成[Eq. (1b)]. 在 Stephenson 小组设计的反应中, 利用可见光促进的吲哚与溴代吡咯吲哚生物碱的自由基偶联反应可以快速、高效的构建 C(3)–C(3')双吲哚生物碱核心骨架. 此步骤不仅反应条件温和, 而且催化剂的用量可以低至 1 mol%. 而李昂等通过仿生策略实现了亚胺–烯烃环化反应的顺利进行, 成功地将 Dremontine F 转换为 Indotertine A. 该策略相对于传统的自由基引发剂而言, 在可见光催化的自由基加成步骤中, 具有更好的反应选择性, 减少了副反应的发生, 大大提高化学收率. 美国加州大学欧文分校的 Overman 等^[11]在 2012 年首次采用 *N*-酰氧基邻苯二甲酰亚胺作为三烷基自由基的前体, 通过可见光诱导的自由基与烯酮的共轭加成反应, 实现了(–)-Aplyviolene 的全合成[Eq. (2)]. 利用该策略可以高效、高立体选择性的构建季碳与叔碳相邻的立体中心. 2013 年, 华东师范大学的高栓虎等^[12]通过可见光促进的自由基串联反应合成了过氧化合物, 并顺利实现了天然产物(+)-Fusarisetin A 及其 C5 异构体的全合成[Eq. (3)]. 在该反应中, 作者首次发现了光氧化还

原催化所产生的活性氧物种(ROS)可以有效的替代金属氧化剂, 以促使自由基串联过程在天然产物合成中的应用. 这一新型的反应策略为合成其它复杂化合物提供了一种新思路. Stephenson 等^[13]在 2014 年通过可见光诱导的未官能化的吡啶衍生物与 *N*-甲基吗啉的直接偶联反应, 成功实现了 JAK2 抑制剂 LY2784544 中极具挑战性的碳–碳键的高效构建[Eq. (4)].

利用可见光光氧化还原催化不仅可以产生活性自由基, 而且也可以形成自由基离子中间体, 该活性物种参与的反应同样可以应用于天然产物的全合成中. 2014 年, Stephenson 课题组^[14]采用连续流动反应装置, 通过可见光诱导的碎片化反应, 高效、高选择性的实现了(–)-Pseudotabersonine, (–)-Pseudovincadifformine 和(+)-Coronaridine 这三类天然产物的全合成[Eq. (5)]. 值得一提的是, 流动反应器的使用促使光催化的碎片化反应在 2 min 内即可以快速完成, 同时能获得高达 96% 的收率. 与传统的一锅反应相比, 连续流动反应可以大大缩短反应时间, 提高反应效率, 具有很重要的应用价值.

同年, 美国德克萨斯大学西南医学中心的 Ma, Wang 和 Chen 等^[15]利用可见光光氧化还原催化诱导的分子内环加成反应作为关键步骤, 通过仿生合成成功实现了天然产物 Scepterin 的不对称全合成[Eq. (6)]. 作者使用相似的反应策略, 同样实现了 Ageliferin 和 Massadine 的合成, 并运用一系列的证明实验对这三类天然产物的绝对构型进行了修订.

Stephenson (2011)

Li (2013)

Overman (2012)

Gao (2013)

Stephenson (2014)

Stephenson (2014)

Ma (2014)

可见光尤其是太阳光具有清洁无污染、简便易得、含量丰富等特点, 使得其符合绿色化学的发展要求。然而大部分有机分子都不能够直接吸收可见光, 因此可见光的使用在有机合成中的发展比较缓慢。虽然早在 19 世纪初化学家就发现了可见光光氧化还原催化的反应, 但是直到 2008 年, 可见光催化作为一类新型和高效的催化策略才被化学家们广泛应用于有机合成中。尽管已经取得了显著的进展, 但是该领域仍然面临着许多挑战: (1) 发展可见光诱导的不对称反应是很有必要的, 目前大部分反应都是消旋的; (2) 进一步拓展可见光催化在天然、类天然产物及药物分子全合成中的应用将具有非常重要的理论意义和实用价值; (3) 发展更加高效通用的可见光光氧化还原催化剂也是今后研究的方向, 并且也

是研究的重点。

作者简介

谭芬于 1986 年出生于湖北, 2008 年在德州学院取得学士学位。同年加入华中师范大学化学学院肖文精教授课题组,

2014 年获得博士学位。主要研究方向为多环吡啶导向的环加成反应研究。

肖文精博士 1965 年出生于湖北, 1984 年和 1990 年在华中师范大学化学系先后获得学士和硕士学位。1997 年至 2000 年在加拿大渥太华大学化学系学习并获得博士学位(导师: Howard Alper 教授)。2001 年至 2002 年在美国加州理工学院化学与化学工程系 David W. C. MacMillan 教授课题组从事博士后研究。2003 年加入华中师范大学化学学院。其研究兴趣主要是发展新的方法合成具有潜在生物活性的碳杂环化合物。

References

- [1] Ciamician, G. *Science* **1912**, 36, 385.
- [2] For selected early examples on visible-light photoredox catalysis in organic synthesis, see: (a) Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyachi, Y.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6495; (b) Mandler, D.; Willner, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5352; (c) Ishitani, O.; Yanagida, S.; Takamuku, S.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2790.
- [3] (a) Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9785; (b) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527; (c) Teplý, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, 76, 859; (d) Shi, L.; Xia, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687; (e) Xi, Y.-M.; Yi, H.; Lei, A.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2387; (f) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, 343, 985; (g) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3874.
- [4] (a) Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 46, 159; (b) Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 280, 117; (c) Flamigni, L.; Barbieri, A.; Sabatini, C.; Ventura, B.; Barigelletti, F. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 281, 143.
- [5] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albin, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 97.
- [6] Wang, C.; Gao, S.-T.; Zhou, X.; Wu, Q.-H.; Jiao, C.-N.; Wang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2217. (王春, 高书涛, 周欣, 吴秋华, 教彩娜, 王志, 有机化学, **2014**, 34, 2217.)
- [7] (a) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102; (b) Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6828; (c) Xuan, J.; Lu, L.-L.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6775; (d) Dai, X.-J.; Xu, X.-L.; Li, X.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2046. (戴小军, 许孝良, 李小年, 有机化学, **2013**, 33, 2046); (e) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- [8] (a) Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19350; (b) Lu, Z.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 10329; (c) Riener, M.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2625; (d) Mizoguchi, H.; Oikawa, H.; Oguri, H. *Nat. Chem.* **2014**, 6, 57; (e) Xuan, J.; Xia, X.-D.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-L.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5653.
- [9] Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1000.
- [10] (a) Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9655; (b) Sun, Y.; Li, R.; Zhang, W.; Li, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9201.
- [11] Schnermann, M. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 9576.
- [12] Yin, J.; Kong, L.-L.; Wang, C.; Shi, Y.-B.; Cai, S.-J.; Gao, S.-H. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 13040.
- [13] Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11631.
- [14] Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10270.
- [15] Ma, Z.-Q.; Wang, X.-L.; Wang, X.; Rodriguez, R. A.; Moore, C. E.; Gao, S.-H.; Tan, X.-H.; Ma, Y.-Y.; Rheingold, A. L.; Baran, P. S.; Chen, C. *Science* **2014**, 346, 219.

(Lu, Y.)