

黄烷酮的不对称合成研究进展

王立花^{†,a,b} 公绪顺^{†,a,b} 雷 婷^{a,b} 江世智^{*,a,b}

(a 大理大学药学院 云南大理 671000)

(b 云南省滇西抗病原植物资源筛选研究重点实验室(培育) 云南大理 671000)

摘要 黄烷酮及其衍生物是一种重要的生物活性的天然产物, 在很多复杂的天然产物中存在该骨架结构, 具有广泛的生物活性, 对于黄烷酮的研究越来越得到重视. 手性黄烷酮其本身在植物当中是种重要的化学物质, 具有潜在的药用价值, 但其含量较少, 很多化学家致力于通过合成的方法来解决, 推动了对映体富集的黄烷酮类的制备, 但其制备过程存在一定的局限性, 对于一些复杂结构的黄烷酮类化合物仍很难实现, 这将是未来需要攻克的难题. 本文综述了近年来黄烷酮的不对称合成方法. 合成方法包括对羰基的还原、手性拆分、碳-碳键的形成、碳-杂键的形成及其他类型的合成方法.

关键词 黄烷酮; 不对称合成; 综述

Research Progress on Asymmetric Synthesis of Flavanones

Wang, Lihua^{†,a,b} Gong, Xushun^{†,a,b} Lei, Ting^{a,b} Jiang, Shizhi^{*,a,b}

(a College of Pharmacy, Dali University, Dali, Yunnan 671000)

(b Yunnan Key Laboratory of Screening and Research on Anti-pathogenic Plant Resources from West Yunnan (Cultivation), Dali University, Dali, Yunnan 671000)

Abstract Flavanones and their derivatives are important bioactive natural products. The skeleton structure exists in many complex natural products and has a wide range of biological activities. The research on flavanones is getting more and more attention. Chiral flavanone itself is an important chemical substance in plants and has potential medicinal value, but its content is small. Many chemists are committed to solve the problem through synthetic methods, which promotes the preparation of enantiomerically enriched flavanones. The preparation process has certain limitations, but for some complex structures of flavanone compounds it is still difficult to achieve. This is going to be a problem to overcome in the future. The asymmetric synthesis methods of flavanones are reviewed in recent years. The synthesis methods include carbonyl reduction and chiral resolution of raceme, formation of carbon-carbon bonds, formation of carbon-heterobonds and other types of synthesis methods.

Keywords flavanones; asymmetric synthesis; review

天然产物在药物发现和化学生物学中都发挥着重要作用. 黄烷酮属于黄酮类化合物, 在自然界中分布较广泛, 同时在天然产物及合成中占有重要的地位, 是许多植物的次生代谢产物^[1], 具有抗癌、抗肿瘤、抗菌、抗氧化、雌激素和抗雌激素等生物活性^[2,3]. 黄烷酮具有“优势结构”的特征^[4], 结构基序与受体的亲和力相关, 可与多种受体配位产生不同的生物效应. 黄烷酮母体是在 C2 位置处取代的苯并吡喃酮(C₆—C₃—C₆ 基本骨架),

在其骨架上可进行结构修饰研究, 其在 C2 位置处存在手性中心, 许多构建黄烷酮骨架的合成方法已经得到发展^[5], 但对于获得对映体富集的黄烷酮类化合物来说, 仍需要发展高立体选择性的方法. 近些年来人们对于不对称合成技术的应用越来越成熟, 手性黄烷酮的制备也取得了重大的进展. 本文综述了近年来黄烷酮及其相关结构立体选择性合成方法的研究进展.

黄烷酮类化合物的合成路径主要分为以下几类: (1)

* Corresponding author. E-mail: jiangshizhi1984@163.com

Received September 21, 2021; revised October 22, 2021; published online November 17, 2021.

Project supported by the Joint Special Fund Project for Basic Research of Local Undergraduate Universities (Part of) in Yunnan Province (No. 2019FH001(-087)).

云南省地方本科高校(部分)基础研究联合专项(No. 2019FH001(-087))资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

对黄酮类化合物进行还原, (2)对外消旋黄烷酮类化合物进行手性拆分, (3)通过分子间共轭加成形成 C—C 键, (4)通过分子内共轭加成形成碳—杂键, (5)分子内 Mitsunobu 翻转或其他类型的反应。

1 不对称氢化还原

过渡金属催化不对称加氢反应具有对环境的影响小, 立体选择性好, 原子经济性高, 操作简单的优点^[6-7]. 利用过渡金属对 C2 位取代的黄酮化合物进行不对称还原反应是合成黄烷酮及其衍生物最直接的方法之一, 但在还原过程中易过度还原。

2013 年 Frank 等^[8]报道了 2-取代黄酮的不对称氢化反应, 利用手性钌-*N*-杂环卡宾络合物(Ru-NHC)作为催化剂进行氢化还原. 但存在过度还原的缺陷, 将羰基还原为羟基, 限制了过渡金属催化不对称氢化反应的发展. 还原得到的黄烷醇有可能是金属配体与底物进行共轭加成有关^[9]. 因此该过程的关键点是氢化后得到的手性黄烷醇类化合物, 在氯铬酸吡啶(PCC)存在下, 通过简单的选择性氧化, 在不损害 C2 处新形成的立体中心完整性的情况下, 进一步转化为多种对映体富集的黄烷酮类化合物, 得到的产物产率高, 对映选择性较好 (Scheme 1).

2 化学拆分法

利用化学拆分的方法报道较少, 在反应过程中会存在在反应速率的差异, 在转化过程中并不是全部能转化

成目标产物, 需要对反应进行化学转化, 步骤较为繁琐.

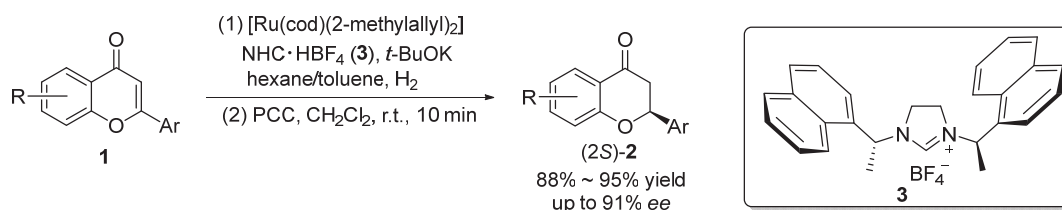
1962 年 Corey 和 Mitra 等^[10]报道了一种方法, 用 *L*-(+)-2,3-丁二硫醇对外消旋黄烷酮类化合物 **4** 进行拆分, 在催化剂三氟化硼乙醚的作用下转化为非对映体缩酮的混合物, 根据溶解性的不同可将缩酮混合物利用重结晶法进行分离, 之后水解得到纯的黄烷酮类化合物 (Scheme 2).

1970 年, Rákosi 等^[11]利用分步策略对黄酮类化合物进行拆分, 先将外消旋黄烷酮进行肟化后还原形成仲胺, 然后 *D*-(+)-10-樟脑磺酸和 *D*-二苯甲酰酒石酸盐作为拆分剂拆分手性胺类混合物, 再利用亚硝酸进行脱氨处理生成黄烷醇, 继而氧化生成黄烷酮对映体 (Scheme 3).

由于不对称反应手性催化剂的发展, 过渡金属介导及有机催化的动力学拆分在合成界得到了广泛的应用^[12]. 2013 年 Metz 等^[13]使用甲酸和三乙胺混合物中的铈(III)络合物, 通过非酶动力学拆分容易获得的外消旋黄烷酮衍生物的方式, 得到了具有手性的黄烷酮和黄烷醇混合物, 具有较高的 *ee* 值 (Scheme 4). 该条件还涉及到不对称转移氢化还原反应, 生成的黄烷醇 **7** 通过活性二氧化锰氧化转化为黄烷酮化合物. 利用该种催化体系还可进行天然产物(*S*)-glabrol 的合成.

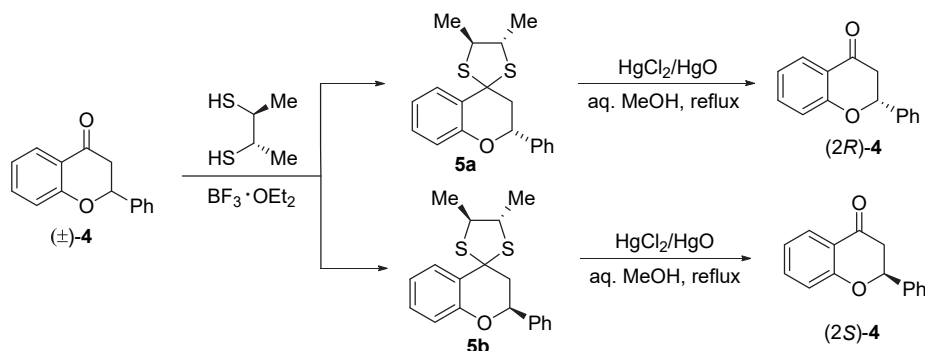
3 酶促动力学拆分

与化学催化相比, 酶催化反应具有高度的对映选择性和区域选择性, 并且可以在室温和常压下进行, 这可



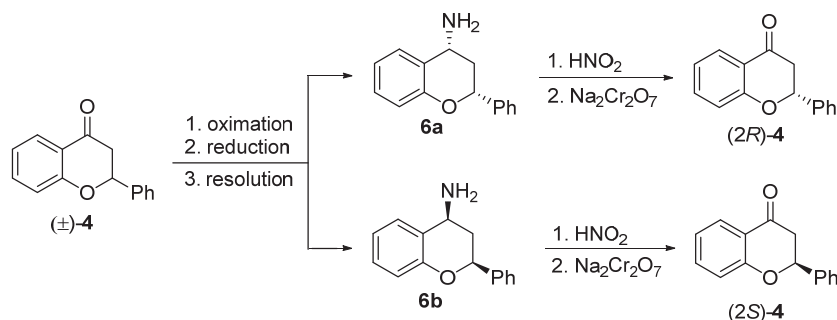
图式 1 钌催化的黄酮类化合物 **1** 的不对称氢化反应

Scheme 1 Ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation of flavonoids **1**

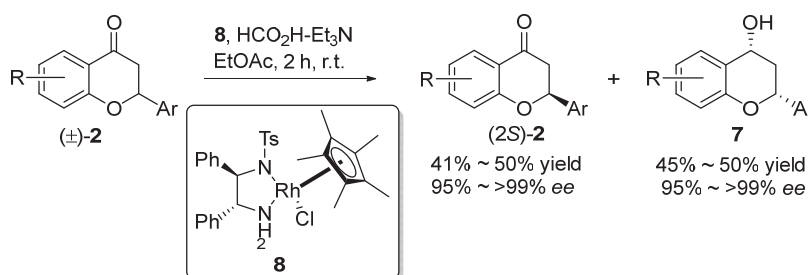


图式 2 利用 *L*-(+)-2,3-丁二硫醇对外消旋黄烷酮 **4** 进行拆分

Scheme 2 Resolution of racemic flavanone **4** with *L*-(+)-2,3-butanedithiol



图式 3 黄烷酮类化合物 4 通过转化成顺式胺类化合物 6a 和 6b 进行拆分

Scheme 3 Flavanone compound 4 resolved by converting into *cis*-amine compounds 6a and 6b

图式 4 铑催化的外消旋黄烷酮衍生物的非酶动力学拆分

Scheme 4 Rhodium-catalyzed nonenzymatic kinetic resolution of racemic flavanone derivatives

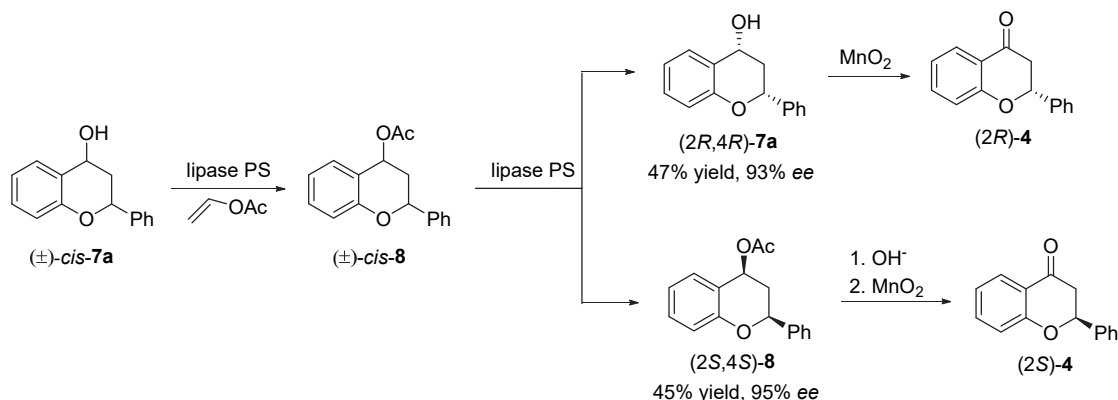
以降低在化学催化过程中可能出现的异构化、外消旋化、差向异构化和重排等问题,酶在有机中的应用促进了酶催化不对称合成和拆分过程的发展,应用较为广泛^[14].但也存在酶成本过高,反应时间长等缺陷.

1992 年 Kasahara 等^[15]报道利用酶促酯交换法对化合物进行拆分.脂肪酶催化的酯化反应对伯醇较容易,对仲醇(具有较小的空间位阻类)需用活性酯来实现.对外消旋的黄烷醇 7a 进行酯化:乙酸乙烯酯提供酰基,与黄烷醇在脂肪酶 PS 的作用下生成外消旋黄烷醇酯 8,在磷酸盐缓冲溶液(pH=7.4)中,在室温下利用脂肪酶 PS 对外消旋黄烷醇酯 8 进行动力学拆分,8 d 后经氯仿提取纯化得到了黄烷醇酯和黄烷醇的混合物,对拆分后的黄烷醇酯进行水解氧化,而黄烷醇直接进行氧化最终得到

黄烷酮的对映体(Scheme 5).

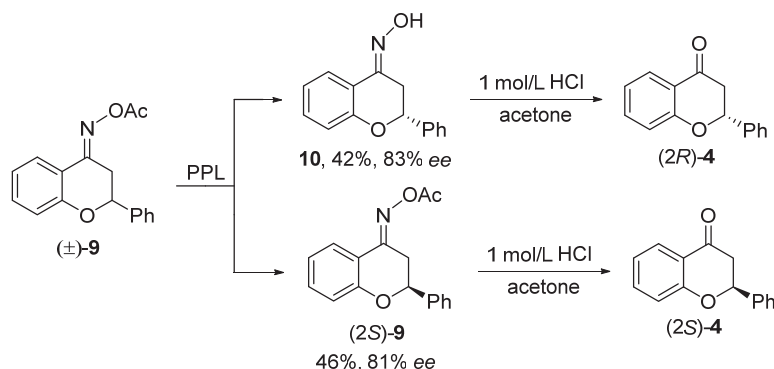
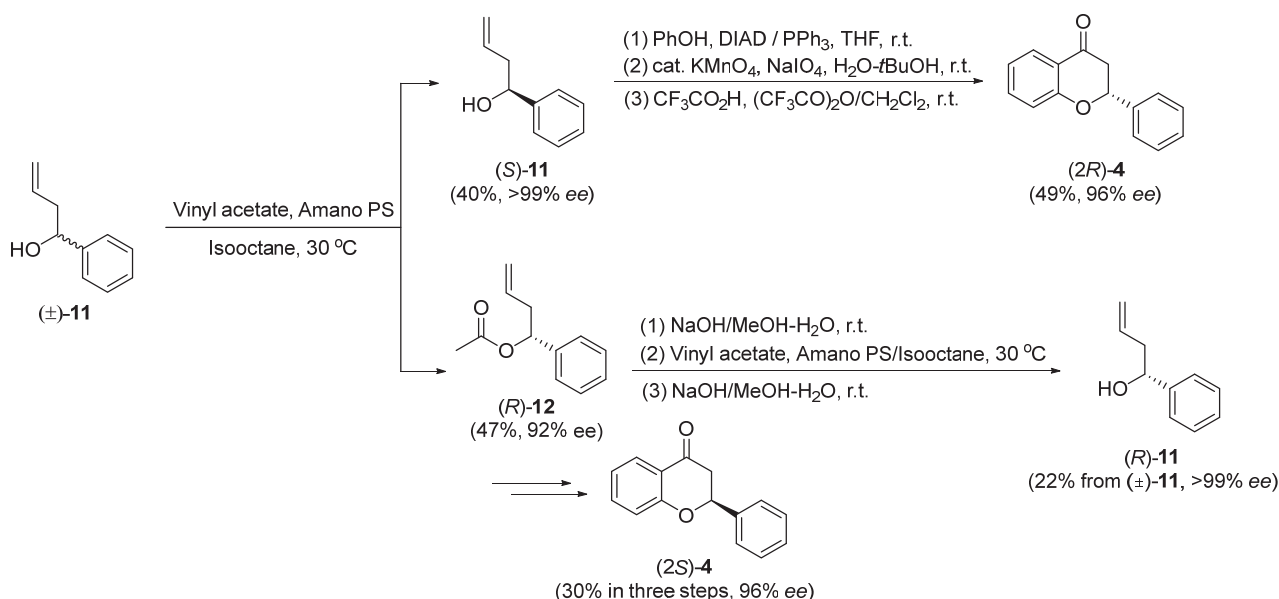
1997 年 Lzumi 等^[16]报道通过使用脂肪酶对黄烷酮肟 *O*-酰化物进行对映选择性水解拆分,在对黄烷酮肟酰化物进行酶水解时,利用 PPL-猪胰脂肪酶得到的黄烷酮肟和黄烷酮肟酯两种混合物具有较高的 *ee* 值,利用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl 进行酸水解,实现黄烷酮肟酯的酶促拆分,得到黄烷酮的对映体(Scheme 6).

2003 年 Kawasaki 等^[17]利用 Mitsunobu 反应与酶促酯交换相结合的方法,合成了对映体富集的黄烷酮,但产率较低(Scheme 7).以乙酸乙烯酯为酰化试剂,在异辛烷中脂肪酶催化外消旋 11,通过酯交换反应得到了 (*S*)-11 和(*R*)-12,用三苯基膦(PPh_3)和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)处理(*S*)-11 和苯酚,得到具有构型反转的苯基



图式 5 外消旋黄烷醇酯 8 的酶促动力学拆分

Scheme 5 Enzymatic kinetic resolution of racemic flavanol ester 8

图式 6 外消旋黄烷酮肟乙酸酯 **9** 的酶促动力学拆分Scheme 6 Enzymatic kinetic resolution of racemic flavanone oxime acetate **9**

图式 7 Mitsunobu 反应与酶促拆分结合生成对映体富集的黄烷酮对映体

Scheme 7 Mitsunobu reaction combined with enzymatic resolution to generate enantiomerically enriched flavanone enantiomers

醚, 再通过氧化和随后的环合反应得到(2R)-**4**。在上述拆分获得的(R)-**12**的 ee 值并不是很高, 因此需对其进行水解再进行酯交换来提高 ee 值, 按照上述制备(R)-**4**的路线制备(S)-**4**。

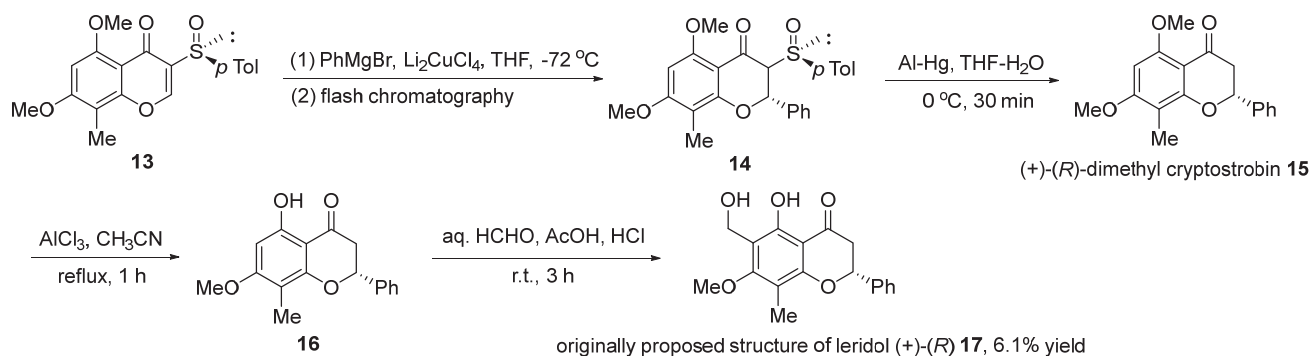
4 C—C 键的形成

过渡金属催化的不对称 1,4-加成反应是形成 C—C 键的有力工具, 是合成黄烷酮类化合物较为方便有效的方法之一, 但在反应过程中形成烯醇盐后, 酚盐容易消除^[18], 因此需要亲电试剂(如苯甲醛、氯三甲基硅烷)捕获烯醇盐^[19], 同时寻求合适的具有手性配体的金属配合物, 开发出能够合成具有优异的产率及对映选择性高的黄烷酮类化合物的催化体系。目前较为常用的过渡金属为铑, 利用钯的催化反应也不断得到发展。

1999 年 Solladié 等^[20]使用对映体富集的亚砷进行黄烷酮类化合物的合成工作, 该亚砷 **13** 是通过商业购买

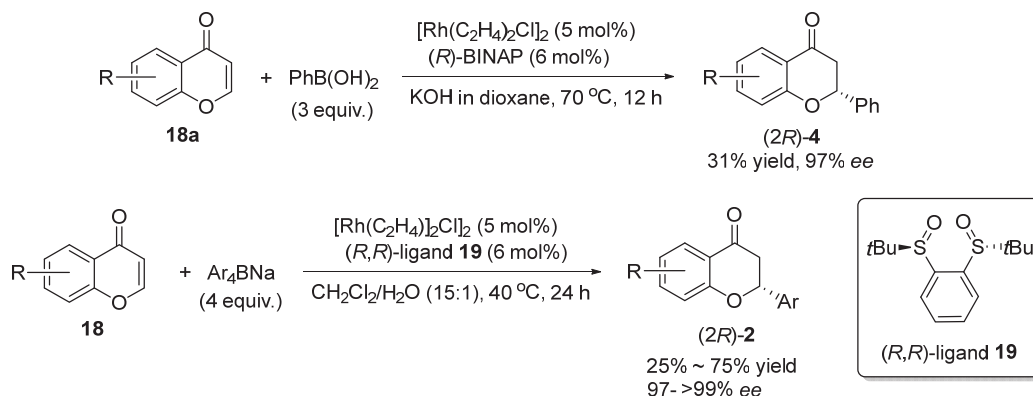
的 2,4,6-三甲氧基甲苯通过一系列的合成获得的, 不需要进行色谱纯化。在手性亚砷化合物 **13** 中添加催化量的四氯铜酸二锂及苯基溴化镁进行 1,4-加成得到三种非对映异构体的混合物, 之后进行色谱分离主要得到非对映体 **14**, 但由于其稳定性差, 用 Al-Hg 合金可快速脱硫, 之后进行区域性的去甲基化, 并用甲醛进行羟甲基化得到目标化合物(Scheme 8)。该种结构的熔点低于天然的 Leridol, 被证明不属于天然黄烷酮类化合物。

色酮通常被认为是 Rh 催化 1,4-加成反应中具有挑战性的底物。2010 廖建等^[21]发展了一种新的、易于制备的 C2 对称手性双亚砷配体, 并成功地应用于铑催化的芳基硼酸与色酮的不对称 1,4-加成反应, 得到的黄烷酮类化合物具有优异的对映选择性(Scheme 9)。利用四芳基硼酸钠得到的产物产率高于苯基硼酸, 但当芳基基团为缺电子取代时产率则降低。色酮底物苯环部分引入不同性质的取代基时产率中等。更换亲核试剂使产率提高



图式 8 利用手性亚砜结构通过共轭加成合成手性黄烷酮类化合物

Scheme 8 Synthesis of chiral flavanones by conjugate addition using chiral sulfoxide structure



图式 9 在 C2 对称手性双亚砜配体存在下铑催化色酮与四芳基硼酸钠的不对称 1,4-加成反应

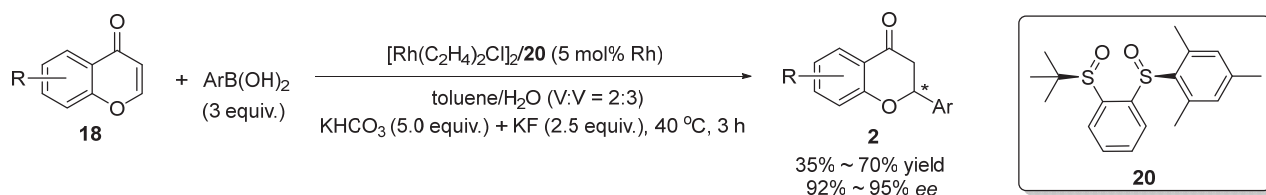
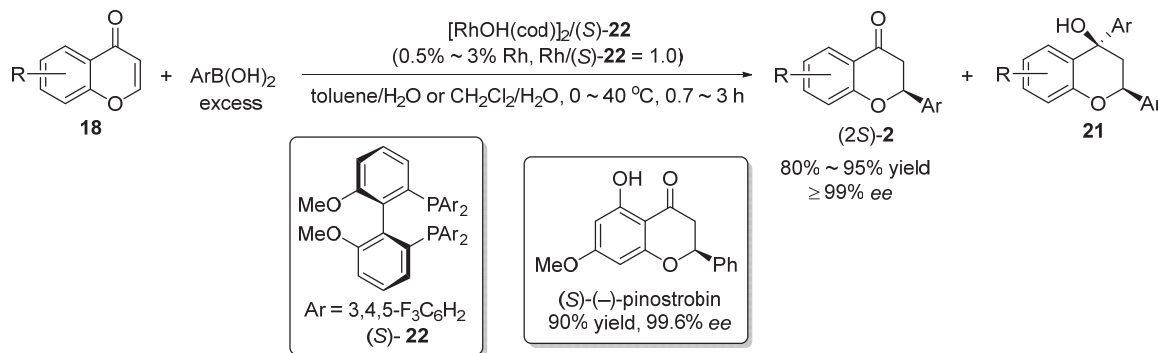
Scheme 9 Rhodium catalyzed asymmetric 1,4-addition reactions of chromone with sodium tetraarylborate in the presence of C2 chiral disulfone ligand

的原因有可能是四芳基硼酸钠在与 Rh 配体催化反应过程中产生了三芳基硼烷, 其作为一种 Lewis 酸可帮助烯酮底物快速插入到 [Rh]-Ar 中间体内, 且 Rh—C 键对水和醇都是稳定的, 可在质子介质甚至水溶液中进行反应^[22,23]. 但仍存在局限性, 即铑的催化效率较低使得到的产物产率不高, 反应时间较更换亲核试剂前延长, 并且更容易获得的有机硼酸和有机硼酸酯, 不能有效地用作亲核试剂^[24].

利用上述配体进行实验时存在产率较低的情况, 且具有一定的局限性. 于是廖建等^[25]之后制备了一类手性杂二亚砜配体, 利用 KHCO₃ 和 KF 作为 Lewis 碱与芳基硼酸进行不对称 1,4-加成反应(Scheme 10). 取代基在底物上的位置及电子性质对产物的产率及对映选择性没有显著的影响, 而芳基硼酸上的取代基位置对产物的产率有影响, 例如邻位甲基取代的芳基硼酸产率为 35%, 远低于间、对位芳基硼酸的产率(60%、64%). 该催化体系与上述相比, 其优化效果虽不明显, 但从另一方面验证了手性亚砜配体在 Rh 与芳基硼酸试剂进行催化反应时, 取代基在亲核试剂中所产生的影响, 同时扩大了手性合成的应用条件.

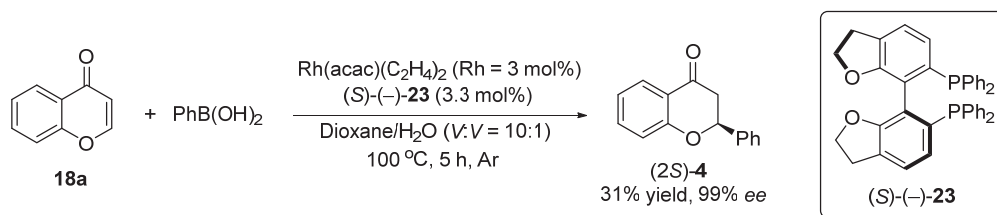
2011 年 Korenaga 等^[26]合成了一种缺电子的手性二膦配体(S)-MeO-F₁₂-BIPHEP (22), 用于促进 Rh 催化的芳基硼酸与色酮进行不对称 1,4-共轭加成反应, 合成的手性黄烷酮化合物具有良好的产率及较高的对映选择性(Scheme 11). 该催化体系是利用 Rh-OH^[27]替代上述的 Rh—Cl, 提高反应活性同时避免强碱试剂使产物开环, 所用催化剂[RhOH(cod)]₂ 负载量(0.5~3 mol%)比上述报道中的少且产率得到提高. 反应中会出现 1,2-加成的副产物, 与温度及亲核试剂的量无关, 需更换反应溶剂, 当用甲苯作为溶剂时提高了铑催化剂的催化活性, 增加了生成 1,2-加成产物的速率, 采用卤化溶剂如二氯甲烷, 会降低铑的催化活性但会抑制 1,2-加合物的生成. 但该反应体系针对不同的底物需更换条件. 该课题组成员成功利用该种催化体系合成具有生物活性的天然产物(S)-(-)-pinostrobin, 同时利用相反手性配体合成其对应映体.

2012 年 Mino 等^[28]以手性二氢苯并呋喃二膦配体(BICMAP) 23 研究了铑(I)催化色酮与苯基硼酸的不对称 1,4-加成反应, 仅得到 31%的产率但对映选择性很高的黄烷酮(Scheme 12).

图式 10 铑催化芳基硼酸对色烯酮 **18** 的 1,4-对映选择性加成反应Scheme 10 Rh-catalyzed enantioselective 1,4-addition of arylboronic acids to chromenones **18**

图式 11 铑催化芳基硼酸与色酮的不对称共轭加成

Scheme 11 Rhodium-catalyzed asymmetric conjugate addition of arylboronic acid to chromone



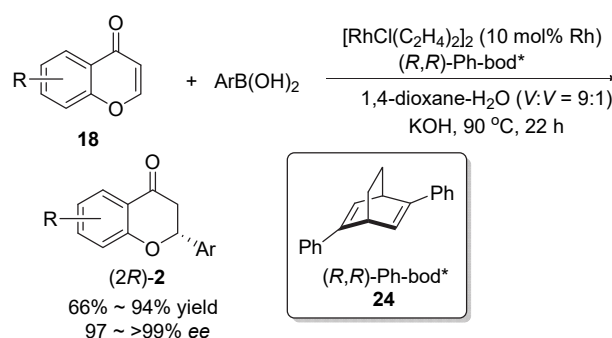
图式 12 铑催化色酮与苯基硼酸的不对称 1,4-加成反应

Scheme 12 Rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition reaction of chromone and phenylboronic acid

2015 年王均等^[29]报道了铑/手性二烯(*R,R*)-Ph-bod* 催化芳基硼酸与色酮的不对称 1,4-加成反应,得到了对映选择性好、产率高的黄烷酮类化合物(Scheme 13). 该催化体系对不同性质取代基取代的底物及芳基硼酸均具有较好的产率及优异的对映选择性,具有空间位阻的芳基硼酸同样以良好的收率和 *ee* 值提供了所需的产物. 在现有的反应条件下,没有观察到 1,2-加成及开环副产物,存在 Rh 负载量(10%)较大的问题,但对反应进行放大试验(克级)发现,在 5 mol% Rh 催化条件下得到的产物具有较高的产率(93%)及对映选择性(>99%).

除了以铑为配体制备催化体系外,也有报道利用钌催化的方式促进分子间的共轭加成制备手性黄烷酮类化合物. 2013 年 Stoltz 等^[30]报道了利用钌催化剂[由三氟乙酸钌(II)和手性吡啶并噁唑啉(PyOX)配体衍生]催化通过共轭加成合成手性黄烷酮类化合物(Scheme 14). 这是第一个通过钌催化对色酮进行不对称共轭加成反应的报道. 与以往报道的催化体系相比,具有官能团耐受性,底物有羟基取代时可不受保护即可发生反应,并

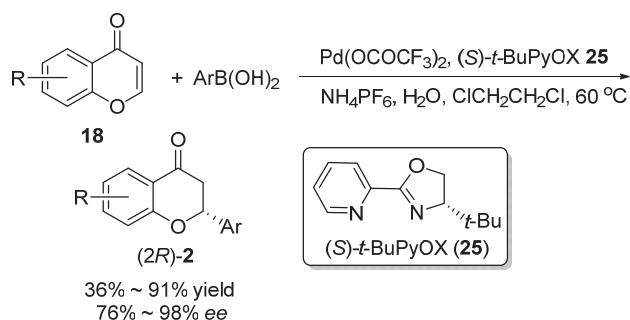
且得到中等产率及较好对映选择性的目标化合物.



图式 13 铑催化芳基硼酸与色酮的不对称 1,4-加成反应

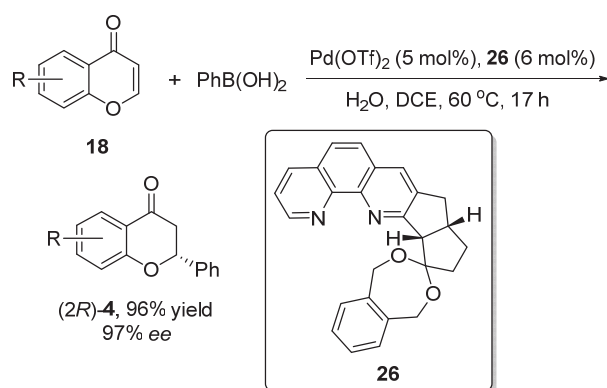
Scheme 13 Rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition reaction of arylboronic acid and chromone

2017 年 Tamura 等^[31]设计了一种新的手性 1,10-菲咯啉配体,并用于钌催化苯基硼酸与色酮的不对称 1,4-加成反应,得到的黄烷酮具有较高的产率及对映选择性(Scheme 15).



图式 14 Pd/PyOX 催化芳基硼酸与色酮的不对称共轭加成反应

Scheme 14 Pd/PyOX catalyzed the asymmetric conjugate addition reaction of aryl boronic acid and chromone



图式 15 利用配体 1,10-菲咯啉催化苯基硼酸与色酮的不对称 1,4-加成

Scheme 15 Asymmetric 1,4-addition of phenylboronic acid and chromone catalyzed by ligand 1,10-phenanthroline

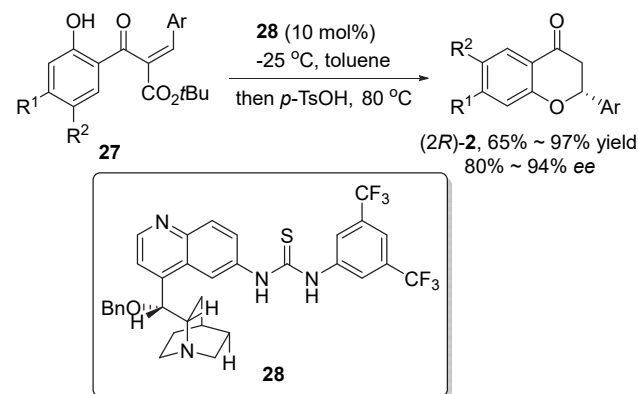
5 碳-杂原子键的形成

通过 C—O 键的形成来合成黄烷酮通常是基于 2-羟基查尔酮的分子内共轭加成反应, 或者基于 β -羟基酮的 Mitsunobu 翻转。这两者之间存在显著的差别, 前者是利用手性催化剂在 C2 处进行不对称诱导, 后者是生成对映体富集的羟醛或曼尼希加合物, 以在 C2 处引入立体化学^[32]。

5.1 亚烷基的分子内共轭加成

2007 年 Scheidt 等^[33]首次利用双功能奎宁衍生硫脲催化剂激活 β -酮酯亚烷基底物, 通过共轭加成得到对映体富集的黄烷酮(Scheme 16)。利用该催化剂需在查尔酮底物 C2 位置引入官能团(叔丁基酯), 增强底物的反应性, 有利于分子内的环化反应, 为与催化剂的潜在相互作用提供第二个反应位点。其中关键的一步是成环后在 3-位形成的羧基基团在酸性条件下可移除, 且对新形成的 C2 立体中心的完整性几乎无影响。侧链烯烃部分及芳环部分被不同性质的取代基取代时 ee 值均较好, 但侧链被吸电子基团取代时产率较给电子基团低。之后

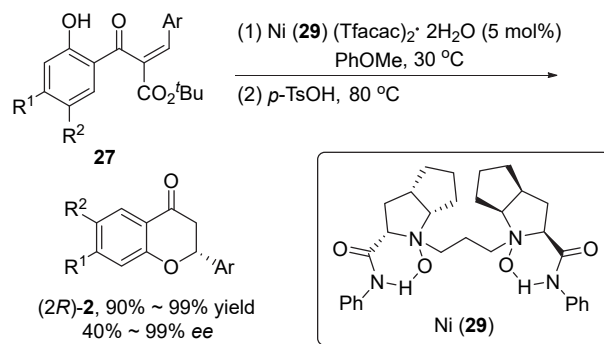
该组人员利用此催化剂首次实现了 abyssinone 家族中的 abyssinones I, II, III, IV-4'-OMe 天然产物的全合成^[34]。



图式 16 手性硫脲催化黄烷酮的对映选择性合成

Scheme 16 Enantioselective synthesis of flavanone catalyzed by chiral thiourea

2008 年冯小明等^[35]利用手性 N,N' -二氧镍(II)配合物发展了一种高效的催化对映选择性分子内 Oxa-Michael 加成反应, 配体中三个碳原子的连接链及 N -氧化物基团对于不对称加成至关重要, 在这种过渡金属催化体系中仍需要活化基团激活底物, 成环后脱酸得到黄烷酮类化合物(Scheme 17)。 N,N' -二氧化物镍(II)配合物对不同的基团有很强的耐受性, 在侧链烯烃部分的芳基取代基被缺电子取代所产生的化合物, 其 ee 值(92~99%)较具有富电子取代的 ee 值高(84%~93%), 但对于苯酚部分的取代基在缺电子取代的情况下其 ee 值显著地降低, 仅有 40%。

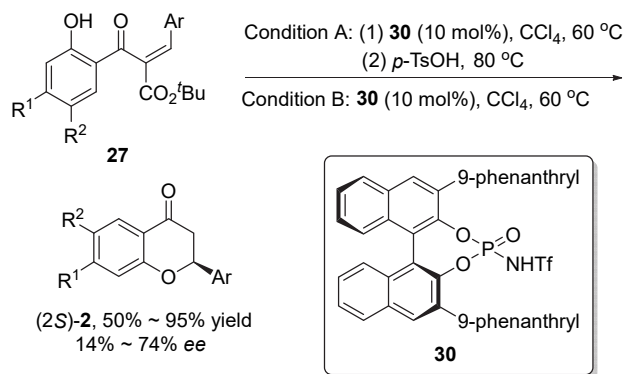


图式 17 Ni (29)催化的 α,β -不饱和酮的不对称分子内 Oxa-Michael 加成反应

Scheme 17 Ni (29)-catalyzed asymmetric intramolecular Oxa-Michael addition reaction of α,β -unsaturated ketones

2010 年游书力等^[36]用酸性较强的手性 N -三氟磷酰胺催化 α,β -不饱和酮的不对称分子内 Oxa-Michael 加成反应, 需用酯对底物进行活化, 亚烷基上酯的大小对反应的选择性有显著的影响, 利用叔丁基酯对 α,β -不饱和酮进行活化, 提高对映选择性, 得到具有中等产率及对

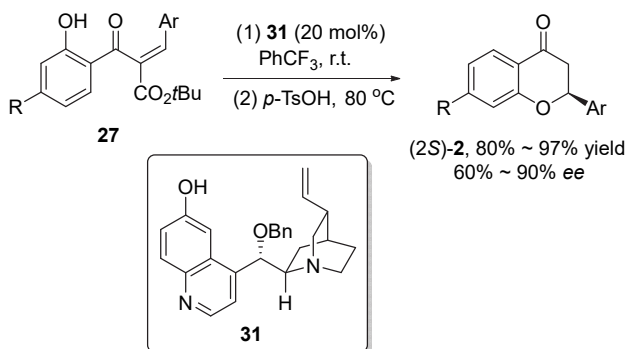
映选择性的目标化合物(Scheme 18). 取代基的性质对 *ee* 值影响较大, 当在酚环部分对位用 OMe 取代时其产率较高(91%)但 *ee* 值仅有 14%. 一些取代酚类的底物在进行反应时, 环化后的脱羧反应可顺利进行, 不需要用酸做进一步处理, 这使得利用该体系进行手性黄烷酮的合成更具有简便性.



图式 18 手性 *N*-三氟磷酰胺催化的 α,β -不饱和酮的不对称分子内 Oxa-Michael 加成反应

Scheme 18 Asymmetric intramolecular oxa-Michael addition reaction of α,β -unsaturated ketones catalyzed by chiral *N*-trifluorophosphoramidate

考虑到双功能金鸡纳生物碱是 Oxa-Michael 加成反应的有效催化剂, 2011 年赵刚等^[37]利用双功能金鸡纳生物碱催化亚烷基 β -酮酯的分子内 Oxa-Michael 加成反应, 为获得一系列手性黄烷酮衍生物提供了方便, 得到的产物具有较高的产率及中等至良好的对映选择性(Scheme 19). 当烷基侧链取代基带有缺电子基团时, 其反应时间会相对较长一些, 酚环部分给电子基团取代时其反应时间较长.



图式 19 双功能金鸡纳生物碱催化的 Oxa-Michael 加成/脱羧反应

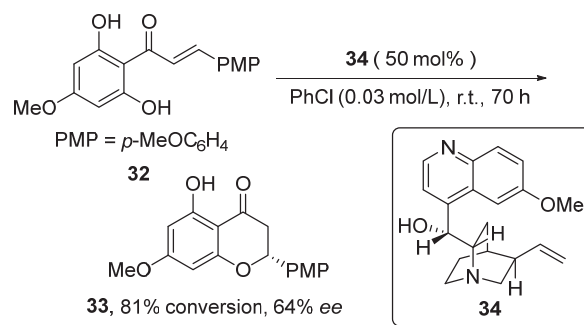
Scheme 19 Oxa-Michael addition/decarboxylation reaction catalyzed by bifunctional cinchona alkaloid

5.2 2-羟基查尔酮的分子内共轭加成

由于利用亚烷基进行分子内的共轭加成需要额外

的合成步骤在 C2 位置引入取代基(叔丁基酯)对底物进行活化, 其制备较困难, 同时在环合后需进行脱羧步骤, 增加了反应的复杂性. 这与手性硫脲介导的一步酶促不对称合成形成了鲜明的对比, 2-羟基查尔酮在环合过程中容易发生逆向反应, 并且底物的活性较低, 因此这对于发展由 2-羟基查尔酮进行一步简洁制备手性黄烷酮来说是一重大的挑战.

2007 年 Hintermann 等^[38]用小分子催化剂通过非酶法将 2-羟基查尔酮催化不对称环化为黄烷酮(Scheme 20). 已知带有一个额外 C-6'羟基的 2'-羟基查尔酮比在 C-6'处具有氢的结构更容易环化^[39], 因此利用修饰的底物 **32** 在金鸡纳生物碱的存在下成功地环合成黄烷酮类化合物, 具有较高的转化率及中等的对映选择性. 该催化体系所用的催化剂负载量大, 反应时间长. 二氯甲烷作为极性、非质子性溶剂, 反应速度较快, 对映选择性较低, 氯苯在反应中诱导了较高的对映选择性, 氢键供体的存在降低了反应的对映选择性.



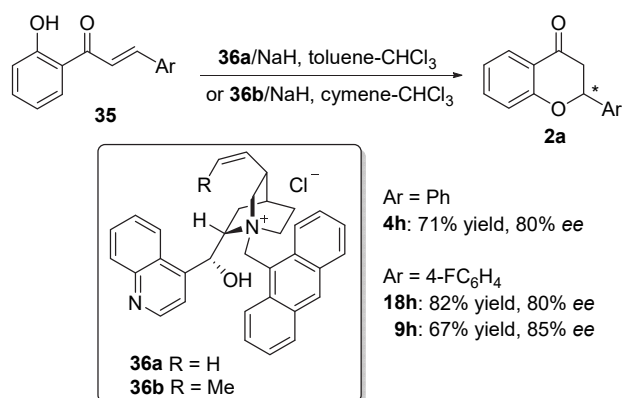
图式 20 金鸡纳生物碱催化 2,6-二羟基查尔酮 **32** 的不对称环化反应

Scheme 20 Cinchona alkaloid catalyzed the asymmetric cyclization of 2,6-dihydroxychalcone **32**

之后该组人员利用金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐催化剂, 和作为强碱小分子催化剂的 NaH 对底物进行去质子化合成手性黄烷酮类化合物, 是在均相溶液中的不对称离子对催化的过程^[40], 该环化反应具有可逆性. 选择了两种催化剂体系来促进各种 2-羟基查尔酮的转化(Scheme 21), 有趣的是, 这两种催化剂体系提供了相反的黄烷酮绝对构型, 立体选择性与总反应转化率有关. 在反应中产生副产物也是依赖于溶剂作用, 选择甲苯和氯仿的混合溶剂可以抑制副产物的生成. 这是首个对简单 2-羟基查尔酮进行直接不对称环化的例子.

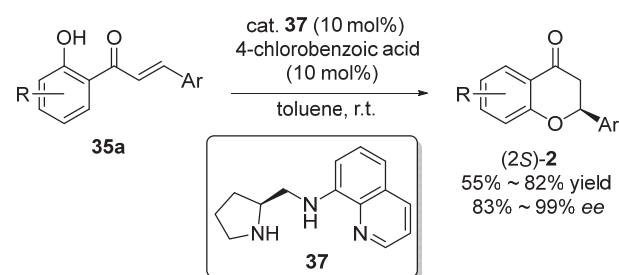
2014 年王永强等^[41]设计并合成了基于氨基喹啉和吡咯烷的有机催化剂, 能促进 2-羟基查尔酮的分子内 Oxa-Michael 加成反应, 得到产率较高、对映选择性好的黄烷酮类化合物(Scheme 22). 在环合体系中加入有机酸(如 4-氯苯甲酸), 加速亚胺离子中间体的形成^[42,43], 使反应速率加快, 提高了产率及对映选择性. 底物具有

良好的耐受性, 不受取代基电子性质的影响, 2-羟基查尔酮不论取代在哪一侧的苯环上, 均会产生较好产率及对映选择性的黄烷酮。该催化体系反应条件较温和, 为手性黄烷酮的制备提供了一种简便有效的途径。



图式 21 2-羟基查尔酮可逆环化为黄烷酮的不对称离子对催化

Scheme 21 Asymmetric ion pair catalysis for the reversible cyclization of 2-hydroxychalcone to flavanone



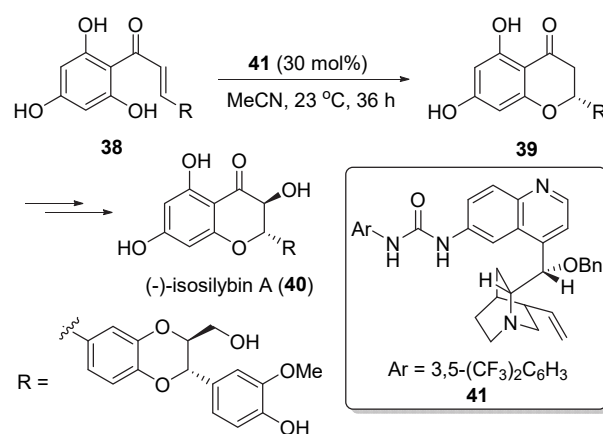
图式 22 2-羟基查尔酮的对映选择性仿生环化合成黄烷酮
Scheme 22 Synthesis of flavanones by enantioselective bionic cyclization of 2-hydroxychalcone

2015 年 Scheidt 等^[44]利用查尔酮的后期仿生环化来构建苯并吡喃酮环的策略合成(-)-异水飞蓟素, 在奎尼丁催化剂中加入脲基团, 以加快反应时间, 提高立体选择性(Scheme 23)。

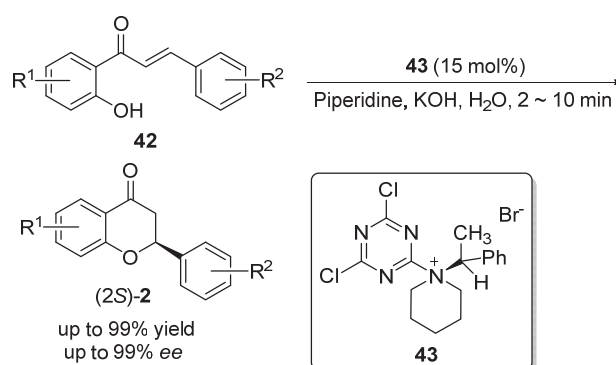
根据 *S*-三嗪在 C—C 键及 C—N 键的形成和环化反应中具有良好的催化性能这一特点^[45], 2017 年 Awasthi 等^[46]利用新型 *S*-三嗪相转移催化剂促进 2-羟基查尔酮对映选择性的 Oxa-Michael 加成反应, 以高产率及高对映选择性合成黄烷酮类化合物(Scheme 24)。

5.3 分子内 Mitsunobu 翻转

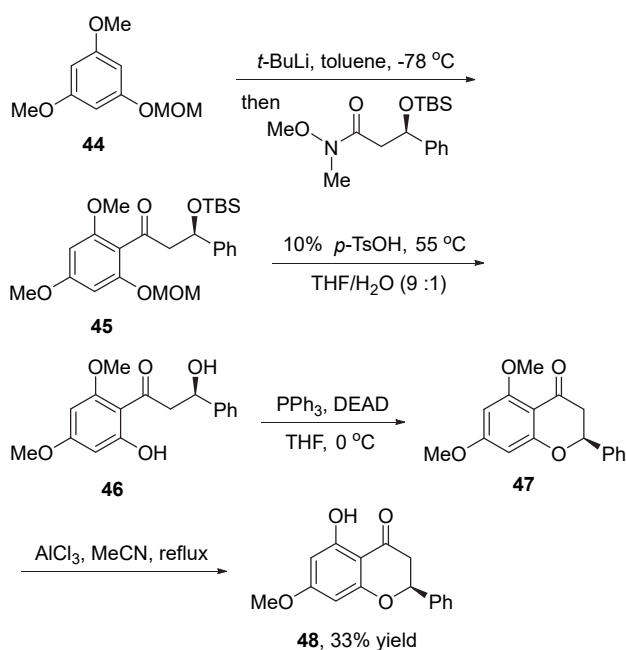
2001 年 Hodgetts 等^[47]以市售的 3,5-二甲氧基苯酚为原料先对羟基进行 MOM 保护, 锂化后与酰胺反应得到 45, 用对甲苯磺酸裂解保护基得到环化前体 46, 之后进行分子内 Mitsunobu 环化反应, 区域选择性地去除甲基化以 33% 的总收率得到具有生物活性的天然产物(-)-Pinostrobin (48) (Scheme 25)。



图式 23 仿生查尔酮环化反应
Scheme 23 Bionic chalcone cyclization reaction



图式 24 *S*-三嗪催化 2-羟基查尔酮的不对称环化反应
Scheme 24 *S*-Triazine-catalyzed asymmetric cyclization of 2-hydroxychalcone



图式 25 Mitsunobu 法合成(-)-Pinostrobin
Scheme 25 Synthesis of (-)-pinostrobin by Mitsunobu method

2002 年 Noda 等^[48]以水杨醛为起始原料, 通过 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化与 1,3-丙二硫醇反应生成二噻烷衍生物 **50**, 用正丁基锂及具有手性的环氧化物氧化后生成二醇类化合物, 最后进行 Mitsunobu 转化和脱硫反应生成对映体富集的黄烷酮(*R/S*)-**4** (Scheme 26), 该方法普遍适用于天然产物的合成.

6 其他类型

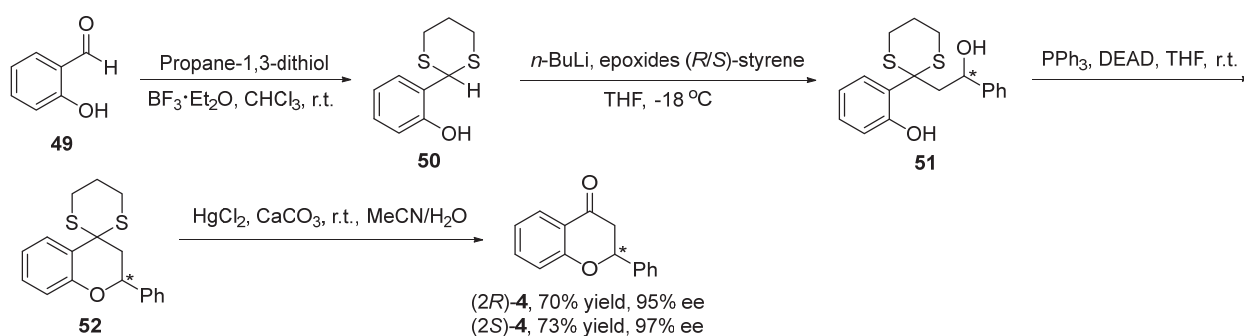
6.1 串联的分子内共轭加成反应

2009 年赵刚等^[49]采用金鸡纳生物碱的衍生物作为催化剂, 通过催化分子内 Oxa-Michael 加成/亲电氟化串联反应, 在温和的条件下合成了一系列手性单氟取代的

黄烷酮类化合物(Scheme 27). 大多数的底物, 无论取代基在侧链芳环上的电性及位置如何, 通常能获得较高的产率及 *ee* 值.

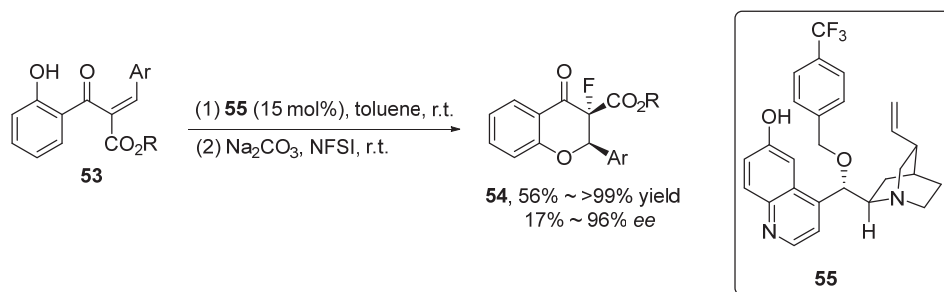
2011 年该课题组在完成分子内 Oxa-Michael 加成合成黄烷酮类化合物后(Scheme 19), 又进行延伸, 将几种亲电试剂引入到金鸡纳生物碱中, 以进行随后的亲电串联反应. 甲基乙烯基酮(MVK)、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)和 *N*-氯丁二酰亚胺(NCS)均能在温和的条件下产生所需的黄烷酮衍生物, 且有较高的产率及对映选择性(Scheme 28).

2013 年刘力等^[50]研究了色酮衍生的 Morita-Baylis-Hillman (MBH)碳酸酯与苄胺的有机催化对映选择性串



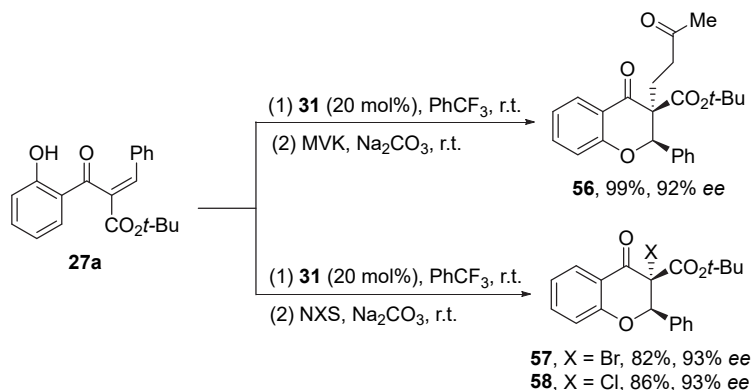
图式 26 Mitsunobu 法合成(*S*)-(-)-Pinostrobin

Scheme 26 Synthesis of (*S*)-(-)-pinostrobin by Mitsunobu method



图式 27 双功能金鸡纳生物碱催化串联分子内 Oxa-Michael 加成/亲电氟化反应

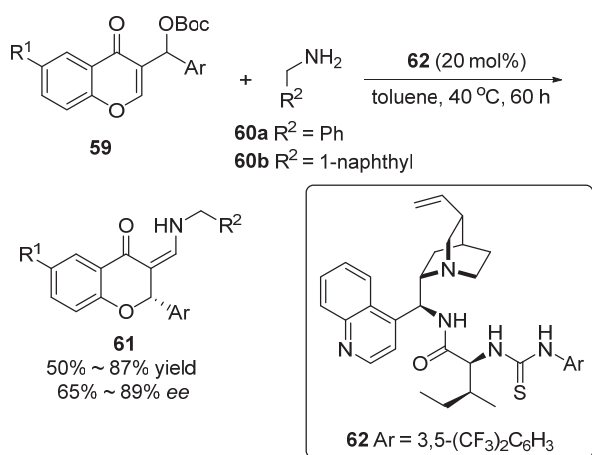
Scheme 27 Bifunctional cinchona alkaloids catalyze tandem intramolecular oxa-Michael addition/electrophilic fluorination reaction



图式 28 分子内 Oxa-Michael 加成/亲电卤代串联反应

Scheme 28 Intramolecular oxa-Michael addition/electrophilic halogenation tandem reaction

联反应, 通过烯丙基胺化/开环/分子内的 Oxa-Michael 加成反应合成了黄烷酮类化合物。使用三功能催化剂金鸡纳生物碱-酰胺-硫脲, 通过多个氢键加强了催化剂与 Michael 受体之间的相互作用, 使 α,β -不饱和亚胺的分子内 Oxa-Michael 加成具有较高对映选择性。可在底物引入不同性质的取代基, 得到中等至较高产率及 *ee* 值的目标产物(Scheme 29)。



图式 29 MBH 碳酸酯与苄胺的对映选择性串联反应

Scheme 29 Enantioselective tandem reaction of MBH carbonate and benzylamine

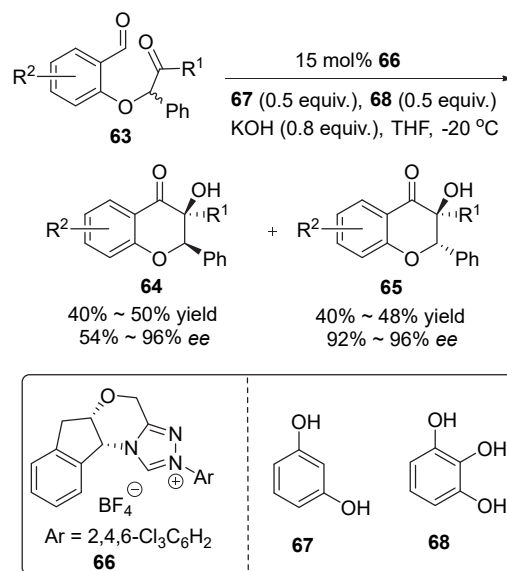
6.2 安息香缩合反应

2016 年温根发等^[51]利用手性配体 *N*-杂环卡宾(NHCs)催化外消旋醛酮底物, 进行分子内安息香缩合反应, 实现了具有两个连续立体中心黄烷酮的快速合成, 产物的立体异构体易分离(Scheme 30), 在底物中引入芳基会增加酮部分的烯醇化, 从而促进分子内羟醛反应和动态动力学拆分过程, 得到是动力学拆分的产物而非催化后得到光学纯异构体; 使用邻苯二酚类添加剂可提高对映体的选择性, 可能是由于 Breslow 中间体和酮部分的羰基的氢键起作用^[52]。

7 结论

黄烷酮类天然产物因其结构的特殊性及其具有的生物活性使人们对它的研究产生较大的兴趣, 在过去的几十年内不断有新的方法发展起来, 在相关分子的不对称研究方面取得了重大的进展, 丰富了理论基础。利用文中所述的一些方法使得制备对映体纯度高的黄烷酮成为可能, 但由于结构的多样性在制备的过程中也同样存在着不同程度的困难, 比如在利用亚烷基进行分子内共轭加成时, 需引入活化基团之后再行脱羧步骤, 利用酶进行环化但反应产率中等。目前并没有一种简单直接有效的合成方法适配于手性黄烷酮分子的制备, 利用

不对称催化技术合成黄烷酮类化合物仍是今后研究的热点, 将激发化学家们对它们的合成进行深入的探究思考, 探究其构效关系进一步促进其生物活性制剂药物研究。



图式 30 分子内的安息香反应立体选择性的合成黄烷酮

Scheme 30 Stereoselective synthesis of flavanones by intramolecular benzoin reaction

References

- [1] Veitch, N. C.; Grayer, R. *J. Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1626.
- [2] Amado, N. G.; Fonseca, B. F.; Cerqueira, D. M.; Neto, V. M.; Abreu, J. G. *Life Sci.* **2011**, 89(15-16), 545.
- [3] Crozier, A.; Jaganath, I. B.; Clifford, M. N. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26(8), 1001.
- [4] Nicolaou, K. C.; Pfeifferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9939.
- [5] Marais, J. P. J.; Ferreira, D.; Slade, D. *Phytochem. Lett.* **2005**, 66(18), 2145.
- [6] Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35(3), 226.
- [7] Wang, D. S.; Chen, Q. A.; Lu, S. M.; Zhou, Y. G. *Chem. Rev.* **2011**, 112(4), 2557.
- [8] Zhao, D. B.; Beiring, B.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52(32), 8454.
- [9] Huddleston, R. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2003**, 5(7), 1143.
- [10] Corey, E. J.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84(15), 2938.
- [11] Rákosi, M.; Tökés, A. L.; Bognár, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11(26), 2305.
- [12] Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353(10), 1613.
- [13] Lemke, M. K.; Schwab, P.; Fischer, P.; Fischer, S.; Witt, M.; Noehringer, L.; Rogachev, V.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52(44), 11651.
- [14] Patel, R.; Hanson, R.; Goswami, A. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 30, 252.
- [15] Lzumi, T.; Hino, T.; Kasahara, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, (10), 1265.
- [16] Lzumi, T.; Suenaga, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1535.
- [17] Kasashi, K.; Kakuda, H.; Goto, M.; Kawabata, S.; Kometani, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14(11), 1529.
- [18] Richard, G.; Button, J.; Peter, J.; Taylo, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1571.
- [19] Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. *Eur. J. Inorg.* **2012**, 3, 449.
- [20] Solladié, G.; Gehrold, N.; Maignan, J. *Tetrahedron: Asymmetry*

- 1999, 10(14), 2739.
- [21] Chen, J.; Chen, J.; Lang, F.; Zhang, X. Y.; Cun, L. F.; Zhu, J.; Deng, J. G.; Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132(33), 4552.
- [22] Shintani, R.; Tsutsumi, Y.; Nagaosa, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(38), 13588.
- [23] Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyauchi, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(22), 5579.
- [24] Shintani, R.; Takeda, M.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49(23), 3969.
- [25] Han, F. Z.; Chen, G. H.; Zhang, X. Y.; Liao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 16, 2928.
- [26] Korenaga, T.; Hayashi, K.; Akaki, Y.; Maenishi, R.; Sakai, T. *Org. Lett.* **2011**, 13(8), 2022.
- [27] Cisak, A.; Mielczarek, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1603.
- [28] Mino, T.; Hashimoto, M.; Uehara, K.; Naruse, Y.; Kobayashi, S.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53(34), 4562.
- [29] He, Q. J.; So, C. M.; Bian, Z. X.; Hayashi, T.; Wang, J. *Chem. Asian J.* **2015**, 10(3), 540.
- [30] Holder, J. C.; Marziale, A. N.; Gatti, M.; Mao, B.; Stoltz, B. M. *Chemistry* **2013**, 19(1), 74.
- [31] Tamura, M.; Ogata, H.; Ishida, Y.; Takahashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58(40), 3808.
- [32] Meng, L.; Wang, J. *ChemInform* **2016**, 47(5), 656.
- [33] Biddle, M. M.; Lin, M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129(13), 3830.
- [34] Farmer, R. L.; Biddle, M. M.; Nibbs, A. E.; Huang, X.; Bergan, R. C.; Scheidt, K. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1(8), 400.
- [35] Wang, L. J.; Liu, X. H.; Dong, Z. H.; Fu, X.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47(45), 8670.
- [36] Feng, Z.; Zeng, M.; Xu, Q. L.; You, S. L. *Sci. Bull.* **2010**, 55(17), 1723.
- [37] Wang, H. F.; Xiao, H.; Wang, X. W.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2011**, 67(30), 5389.
- [38] Dittmer, C.; Raabe, G.; Hintermann, E. *J. Inorg. Chem.* **2007**, 5886.
- [39] Miles, C. O.; Main, L.; Nicholson, B. K. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 1103.
- [40] Hintermann, L.; Dittmer, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 28, 5573.
- [41] Zhang, Y. L.; Wang, Y. Q. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(21), 3255.
- [42] Nising, C. F.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 988.
- [43] Reyes, E.; Talavera, G.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5701.
- [44] McDonald, B. R.; Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2015**, 17(1), 98.
- [45] Sharma, A.; Singh, M.; Rai, N. N.; Sawant, D. *J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1235.
- [46] Singh, A. K.; Mangawa, S. K.; Kumar, A.; Dixit, A. K.; Awasthi, S. K. *ChemistrySelect* **2017**, 2(34), 11160.
- [47] Hodgetts, K. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3763.
- [48] Noda, Y.; Watanabe, M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85(10), 3473.
- [49] Wang, H. F.; Cui, H. F.; Chai, Z.; Li, P.; Zheng, C. W.; Yang, Y. Q.; Zhao, G. *Chemistry* **2009**, 15(48), 13299.
- [50] Zhong, N. J.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Chem. Commun. (Camb.)* **2013**, 49(35), 3697.
- [51] Wen, G. F.; Su, Y. P.; Zhang, G. X.; Lin, Q. Q.; Zhu, Y. J.; Zhang, Q. Q.; Fang, X. Q. *Org. Lett.* **2016**, 18(16), 3980.
- [52] Reddi, Y.; Sunoj, R. B. *ACS Catal.* **2015**, 5(3), 1596.

(Fan, Y.)