

自然启发的环丙基甲基碳正离子不对称重排

黄柑霖 桂敬汉*

(中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

Nature-Inspired Asymmetric Rearrangement of Cyclopropylcarbanyl Cation

Huang, Ganlin Gui, Jinghan*

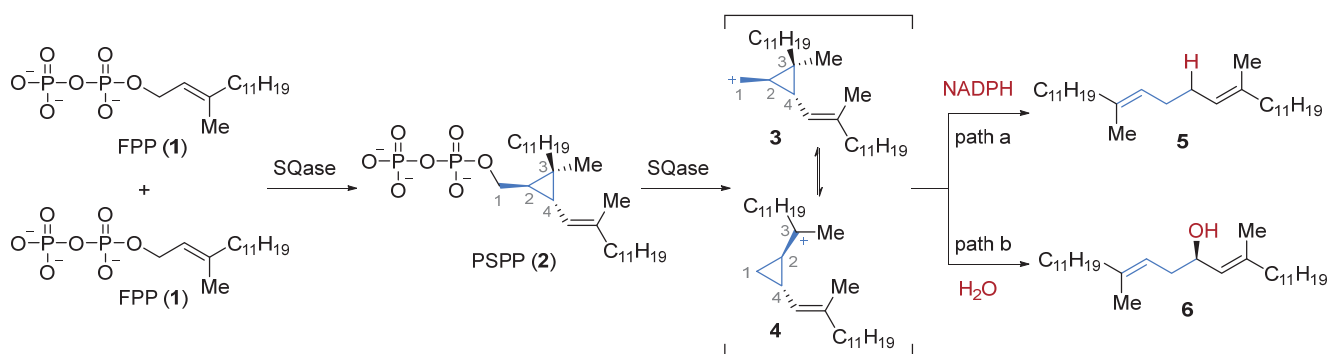
(CAS Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

环丙基甲基碳正离子是一类重要的反应中间体。自1951年 Roberts 等^[1]为解释环丙基甲基胺在亚硝酸条件下的脱氨产物而提出非经典的 tricyclobutonium 离子以来,人们对该类碳正离子有了更深入的认识,环丙基甲基碳正离子重排反应也被用于多个天然产物的合成中^[2]。而这样的重排反应也可以通过酶促过程进行,并在多种萜类化合物的生物合成过程中发挥着重要作用,特别是三萜化合物角鲨烯的生物合成。在角鲨烯合酶(SQase)作用下,两分子法尼基二磷酸(1)发生环化形成 presqualene diphosphate (2),随后镁离子促使二磷酸基团离去^[3],所产生的环丙基甲基碳正离子发生重排,并被 NADPH 还原得到角鲨烯(5) (Scheme 1, path a)^[4],或是发生水合形成 12-(R)-角鲨烯醇(6) (Scheme 1 path b)^[5]。

尽管在合成化学中,环丙基甲基碳正离子重排已经得到广泛应用,但是相应的不对称催化重排反应尚未有人报道。要实现这一过程需要做到两点:(1)酸的强度足

以引发羟基离去,并产生环丙基甲基碳正离子;(2)酸的手性骨架能够提供与酶相似的微环境,从而实现重排的区域选择性和环境选择性。受上述生源合成过程的启发,上海中医药大学创新中药研究院林国强团队田平课题组与香港浸会大学李慧明采用手性配对阴离子催化的策略,实现了环丙基甲基碳正离子不对称重排反应的手性控制^[6]。经过条件筛选,他们发现在-94℃温度下,以含蒽基的螺环二酚(SPINOL)型的三氟甲磺酰基磷酰胺 8 为催化剂,模板底物 7a 与亲核试剂 2-巯基苯并噻唑 9 反应,能够以 91% 的收率和 92% 的 ee 值得到重排产物 10a (Scheme 2)。

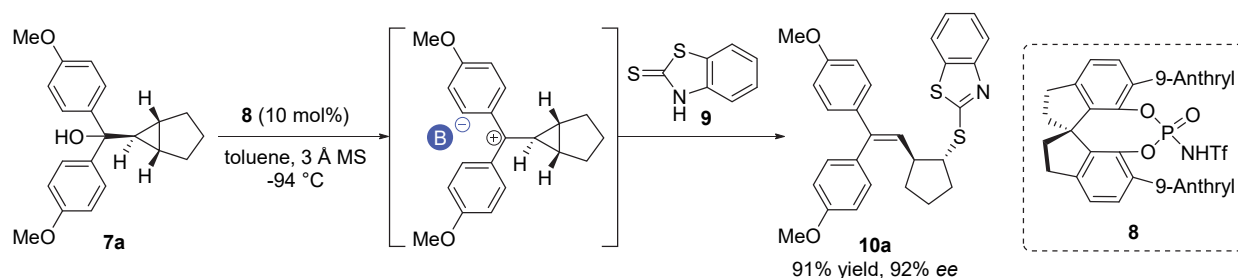
该反应条件温和,具有良好的原子经济性,底物范围广。对于芳基含有不同给电子取代基,如甲硫基、叔丁基和烯丙氧基等,或是三元环上带有不同骨架的重排前体 7,大多数底物能够以良好至优秀的收率及对映选择性进行重排反应(图 1a)。



图式 1 角鲨烯合酶催化的环丙基甲基碳正离子重排反应

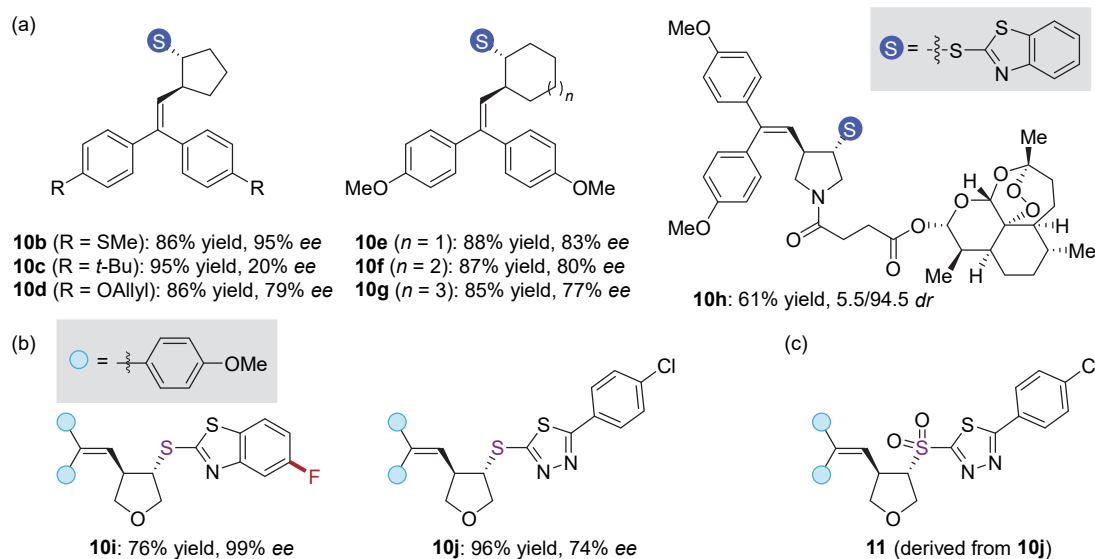
Scheme 1 Squalene synthase (SQase)-catalyzed rearrangement reaction of cyclopropylcarbanyl cation

* Corresponding author. E-mail: guijh@sioc.ac.cn. Published online June 12, 2023.



图式 2 生源合成启发的环丙基甲基碳正离子不对称重排反应

Scheme 2 Bioinspired asymmetric rearrangement reaction of cyclopropylcarbinyl cation

图 1 具有代表性的反应产物 10 及 3CL^{pro} 共价抑制剂 11Figure 1 Representative products 10 and covalent 3CL^{pro} inhibitor 11

采用不同的含硫酮亲核试剂对碳正离子进行捕获, 包括芳环上含有不同杂原子取代的 2-巯基苯并噻唑化合物, 以及 1,3,4-噻二唑-2(3*H*)-硫酮等杂环化合物, 通常也能取得良好的效果(图 1b)。

研究团队选取部分重排产物以及相对应的砜化合物用于针对 SARS-CoV-2 的抗病毒活性测试。经过筛选, 作者发现(+)-(3*S*,4*R*)-**11** 具有较好的病毒抑制作用, IC₅₀=(0.77±0.04) μmol/L(图 1c)。质谱分析及共晶实验表明, 该化合物携带一个砜基作为“弹头”, 进入 SARS-CoV-2 3CL^{pro} 蛋白的活性位点, 并与 Cys¹⁴⁵ 残基发生共价结合, 从而达到抗病毒效果。

综上所述, 田平等开发了一种螺环二酚型磷酸胺类手性酸催化的不对称环丙基甲基碳正离子重排反应。对

于多种底物及硫亲核试剂, 该方法能够以良好至优秀的收率和对映选择性实现重排反应。并且, 他们还从中发展了一种 SARS-CoV-2 3CL^{pro} 蛋白共价抑制剂, 证明了杂芳基砜化合物可以作为共价弹头, 为其它共价药物的设计提供了新的思路。

References

- [1] Roberts, J. D.; Mazur, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2509.
- [2] Xie, J.; Dong, G. *Org. Chem. Front.* **2023**, 10, 2346.
- [3] Zhang, Q.; Tiefenbacher, K. *Nat. Chem.* **2015**, 7, 197.
- [4] Rilling, H. C. *J. Biol. Chem.* **1966**, 241, 3233.
- [5] Blagg, B. S. J.; Jarstfer, M. B.; Rogers, D. H.; Poulter, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8846.
- [6] Li, Q.-H.; Zhang, G.-S.; Wang, F.; Cen, Y.; Liu, X.-L.; Zhang, J.-W.; Wang, Y.-H.; Lee, A. W. M.; Gao, D.; Lin, G.-Q.; Tian, P. *Sci. Adv.* **2023**, 9, eadg1237.

(Cheng, F.)