

2021 年诺贝尔化学奖漫谈*

于江豪² 朱晨晨² 杨凯月² 徐浩² 杨佳伟^{1*}

1. 清华大学未来实验室 北京海淀 100086

2. 河南大学化学化工学院 河南开封 475004

摘要: 本文回顾了不对称有机催化基础研究的节点和重要性,旨在理解 Benjamin List 与 David MacMillan 两位科学家获得 2021 年诺贝尔化学奖的原因,更加深刻的认识到他们对科学的巨大贡献。

关键词: 诺贝尔化学奖; 不对称催化; 手性化学; 基础研究

The 2021 Nobel Prize in Chemistry Talk*

Jianghao Yu², Chenchen Zhu², Kaiyue Yang², Hao Xu², Jiawei Yang^{1*}

The Future Laboratory of Tsinghua University, Haidian, Beijing, 100086

School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan University, Kaifeng, Henan, 475004

Abstract: This paper reviews the nodes and importance of basic research on asymmetric organic catalysis, aiming to understand the reasons why Benjamin List and David MacMillan won the 2021 Nobel Prize in Chemistry, and to have a deeper understanding of their great contributions to science.

Keywords: The Nobel Prize in chemistry; Asymmetric Catalysis; Chiral Chemistry; Basic Research

2021 年诺贝尔化学奖获得者是 Benjamin List (本杰明·利斯特, 1968 年出生于德国, 获奖时在德国马克斯·普朗克煤炭研究所工作)、David MacMillan (戴维·麦克米伦, 1968 年出生于苏格兰, 获奖时在美国普林斯顿大学工作), 这两位科学家在有机小分子不对称催化方向做出了杰出贡献^[1]。

一、不对称催化和手性催化剂

不对称催化^[2]通过向反应体系中加入手性催化剂, 从而实现手性化合物的合成。手性广泛存在于自然界, 类似于人类的左右手一样, 互成镜像但是无法重合^[3]。生物大分子核酸、蛋白质和糖类等^[4]都与手性相关。手性在功能材料、精细化工、制药等^[5]领域均有重要应用。近年来不对称合成在手性材料和手性药物合成中得到了迅猛发展, 已成为相关领域的关键技术。

手性合成通常被称为不对称合成, 一般是将一个或多个手性中心加入反应底物中的合成手段。不对称合成主要包括手性辅基诱导和不对称催化两种。手性辅基诱导^[6]往往需要大量的手性原料, 显著降低了合成效率; 不对称催化由于其具有手性放大的效果且能加速反应速率, 是当前合成手性分子最有效的手段, 但仍需继续发展^[7]。不对称催化一般通过酶催化、金属催化或者有机小分子催化手段实现。酶催化可以精准高效的合成化合物, 但适用范围有限。2021 年诺贝尔化学奖的主要工作是有机小分子催化, 不需要贵金属参与, 直接通过手性有机小分子催化剂实现底物的不对称合成。这项工作在没有酶促进和金属络合物催化的情况下, 实现了从简单

分子出发合成比较复杂的功能分子的重要突破。因此, Benjamin List 和 David MacMillan 的贡献在于他们发现了简单的有机手性小分子促进的不对称有机催化的新型催化模式, 为化学合成手性分子提供了非常重要的手段

二、有机小分子催化

Benjamin List 早期从事的是模仿天然酶催化的不对称合成^[8], 醛缩酶是一类高效的催化剂, 采用烯胺的机制促进不对称的缩醛反应。2000 年, Benjamin List 利用小分子催化剂脯氨酸, 促进丙酮和各种醛之间直接进行不对称醛醇反应, 以较高产率和理想的对映选择性获得了目标产物^[9]。该反应具有以下特征: (1) 催化剂脯氨酸廉价、易得、无毒, R 和 S 构型的脯氨酸都容易获得。(2) 反应条件温和, 不需要无水无氧中进行。(3) 反应底物无需经过提前修饰, 可以直接参加反应。(4) 这是第一例用有机小分子直接促进的分子间不对称醛醇反应, 无金属参与。在该反应的基础上, Benjamin List 随后^[10]开发了众多手性酸碱类催化剂, 表现出理想的立体选择性和较高收率。

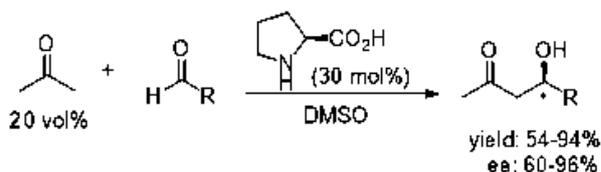


Fig.1 Proline as catalyst for the asymmetric Aldol reaction of acetone and aldehyde

图 1 脯氨酸作为催化剂促进的丙酮和醛的不对称 Aldol

反应

David MacMillan 发现了另外一种新颖的催化策略,并以理想的对映选择性的成功催化 Diels-Alder 反应^[11]。David MacMillan 推断 α, β -不饱和醛和胺可逆形成亚胺离子为其不对称催化提供了重要的中间体。随后,他们研究了 α, β -不饱和醛和各种共轭二烯在手性胺促进下的不对称 Diels-Alder 反应,均反应表现出很强的对映选择性,而且手性胺催化剂可以重构。亚胺的催化模式不同于烯胺,烯胺是反应发起步骤,而亚胺是受到 Lewis 酸催化后的迈克尔加成的受体。此外,David MacMillan 又创造性的提出了基于单电子转移的催化策略,开创了手性胺促进的不对称的自由基类型的反应的先河,该突破性的工作为当前光致不对称催化的蓬勃发展有着重要的引领作用^[12]。

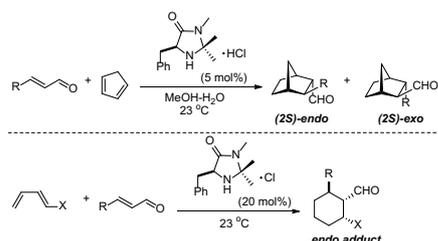


Fig.2 Chiral imidazolidone catalyst-promoted asymmetry Diels-Alder reactions

图 2 手性咪唑啉酮促进的不对称 Diels-Alder 反应

Benjamin List 和 David MacMillan 获诺奖的工作主要是通过手性的烯胺或者亚胺中间体实现不对称催化反应,这是成功的关键所在。该反应仅使用简单的有机酸碱催化剂,符合绿色化学发展的趋势,而且生成了手性的化合物,这对手性药物的研发产生了巨大影响。

四、有机小分子催化在工业方面的应用

学术上的重大发现必将引起工业界的广泛关注,只有实现其在产业上的规模化应用才能真正实现其价值。有机小分子催化由于需要较高比例的催化剂而造成催化效率比较低。Benjamin List 近年来的工作也已经突破了百万级别的催化转化效率。同时,上海有机化学研究所的马大为研究员成功采用有机小分子催化的策略实现了抗抑郁药物“白解忧”关键中间体的工业化合成,这是有机小分子催化能实现工业化应用的有力证明。

五、中国科学家在有机小分子催化方面的贡献

近 20 年来,中国科技工作者在有机小分子催化方面也取得了斐然的成绩,比较有代表性的催化剂如:四川大学冯小明教授^[13]原创性的手性氮氧化物催化剂;南开大学程津培教授和清华大学罗三中教授^[14]设计的手性伯氨催化剂;清华大学付华教授^[15]开发的一类基于柔性链的联苯二酚或双磷类手性催化剂。比较有代表性的反应:上海有机化学研究所游书力研究员^[16]在不对称的去芳基化构筑各种手性的生物活性分子方面做出了很多开创性工作;张俊良教授^[17]将课题组自主研发

的手性亚磺酰胺的膦催化剂成功应用于不对称 Rauhut-Currier 反应,解决了反应中立体选择性难以控制的难题。当然,还有诸多优秀的化学家在有机小分子不对称催化领域做出了重要贡献,在此不能逐一阐述。

六、总结与展望

两位科学家的获奖必将引起众多科学家关注有机不对称催化,该领域的发展也会进一步加强。特别是在手性材料和手性药物方面,有机小分子催化将会发挥重要作用。与此同时,协同催化的策略实现了系列化合物的不对称合成,从而赋予有机小分子催化剂更多内涵。近年来,光催化和电催化与有机小分子联合催化的策略(光致不对称催化、电催化的不对称合成)成为该领域的研究热点。该类反应过程中涉及自由基这一活泼中间体,导致反应的控制非常困难,如何更好的控制自由基反应的立体选择性来合成手性化合物,将具有重要的科学价值和工业应用价值。如前所述,手性小分子催化的工业化应用尚处于初始阶段,如何开发高效率的催化剂以及实现催化剂的循环利用都是未来发展的趋势。

参考文献:

- [1] 李媛媛,冯琦琦,张筱宜,王玉记,赵明. 不对称有机催化:化繁为简助力药物研发——2021 年诺贝尔化学奖 [J]. 首都医科大学学报,2021,42(05):883-887.
- [2] (a) Blaschke G, Kraft H P, Markgraf H. Ber. 1980, 113: 2318-2322; (b) 林国强,李月明,陈新滋,等. 手性合成——不对称反应及其应用. 北京:科学出版社,2010.
- [3] 戴立信,陆熙炎,朱光美. 化学通报,1995,6: 15-23
- [4] Yu B, Sun J S, Yang X Y. Acc. Chem. Res.2012, 45(8): 1227-1236.
- [5] Kong S S, Wu G P, Miao Z W, et al. Angew. Chem., Int. Ed. 2012, 51, 8864-8867.
- [6] Yu J P, Miao Z W, Chen R Y. Org. Biomol. Chem., 2011, 9: 1756-1762.
- [7] 麻生明. 金属有机参与的现代有机合成化学. 广州:广东科技出版社,2003.
- [8] List B, Shabat D, Barbas C F III, Lerner R A. Chem. Eur. J. 1998, 4(5): 881-885.
- [9] (a)List B, Lerner R A, Barbas C F III. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122(10): 2395-2396.[b] 李桂根. 手性的控制:不对称有机催化——2021 年诺贝尔化学奖成果简析 [J]. 科技导报,2021,39(22):120-129.
- [10] (a) Zhang P L, Tsuji N, List B, et al. J. Am. Chem. Soc. 2021, 143(2): 675-680; (b) Zhou H, Base H Y, List B, et al. J. Am. Chem. Soc. 2020, 142(32): 13695-13700; (c) Ouyang J, Kennemur J L, List B, et al. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141(8): 3414-3418; (d) Gatzenmeier T, Turgerg M, List B, et al. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140(40), 12671-12676.
- [11] Jen W S, Wiener J J W, MacMillan D W C. J. Am.

Chem. Soc. 2000, 122(40): 9874-9875.

[12] (a) Kern N, Plesniak M P, Procter D J, et al. *Nat. Chem.* 2017, 9: 1198-1204; (b) Meggers E. *Chem. Commun.* 2015, 51: 3290-3301; (c) Brimiouille R, Lenhart D, Bach T, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, 54, 3872-3890; (d) Wang C F, Lu Z. *Org. Chem. Front.* 2015, 2: 179-190; (e) Twilton J, Evans R W, Macmillan D W C, et al. *Nat. Rev. Chem.* 2017, 1: 0052-0069; (f) Nicewicz D A, MacMillan, D W C. *Science*, 2008, 322: 77-80.

[13] (a) Cao W D, Liu X H, Feng X M. *Chin. Sci. Bull.* 2020, 65: 2941-2951. (b) Liu X H, Zheng H F, Feng X M, et al. *Acc. Chem. Res.* 2017, 50(10): 2621-2631; (c) Liu X H, Lin L L, Feng X M. *Acc. Chem. Res.* 2011, 44(8): 574-587.

[14] (a) Luo S Z, Xu H, Cheng J P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129(11): 3074-3075; (b) Zhu Y B, Zhang L, Luo S Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136(42): 14642-14645; (c) Zhu Y B, Zhang L, Luo S Z. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138(12): 3978-3981; (d) Zhou H, Wang Y N, Luo S Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139(10): 3631-3634.

[15] (a) Tian H, Yang H J, Fu H, et al. *Org. Lett.* 2017, 19(14), 3775-3778; (b) Tian H, Yang H J, Fu H, et al. *Org. Lett.* 2019, 21(20), 8501-8505; (c) Zhang P X, Yu J P, Fu H, et al. *Chem. Eur. J.* 2016, 22(48): 17477-17484.

[16] (a) Xia Z L, Zhang C, You S L, et al. *Chem. Soc. Rev.* 2020, 49: 286-300; (b) Yang P, Zheng C, You S L, *Chin. J. Chem.* 2020, 38: 235-241; (c) Zhang X, You S L. *Chem* 2017, 3: 917-921.

[17] Su X, Zhou W, Zhang J, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, 54: 6874-6877.