2021 年度诺贝尔化学奖：大道至简

冯向青^{1,2}, 杜海峰^{1,2,*}

¹中国科学院化学研究所分子识别与功能院重点实验室, 北京 100190

²中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 有机小分子成为继酶和金属催化剂之后发展的一类新型催化剂, 被称为第三类催化。有机小分子催化作为一种精确的分子构建新工具, 对手性新药研发产生了巨大影响, 在药物、农药、化工、材料等领域都得到了广泛的应用。2021年的诺贝尔化学奖授予了德国化学家本杰明·利斯特和美国化学家大卫·麦克米伦, 以表彰他们在这一领域做出的开创性重要贡献。本文简述了手性现象和不对称催化, 有机小分子催化的发展历程及其催化优势和未来前景。

关键词: 手性; 不对称催化; 有机小分子催化; 诺贝尔化学奖

中图分类号: G64; O6

The 2021 Nobel Prize in Chemistry: The Simpler the Better

Xiangqing Feng^{1,2}, Haifeng Du^{1,2,*}

¹ CAS Key Laboratory of Molecular Recognition and Function, Institute for Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China.

² University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China.

Abstract: Organic molecules have become one novel type of catalysts developed after enzymes and metal catalysts, which are named as organocatalysis, the third type of catalysis. As a new tool toward the precise construction of molecules, organocatalysis has a huge impact on the development of chiral new drugs, which has been used in the fields of pharmacy, pesticides, chemicals, materials, and so on. The 2021 Nobel Prize in Chemistry was awarded to German chemist Benjamin List and American chemist David W. C. MacMillan for their pioneering and important contributions to this field. This article will briefly describe chirality and asymmetric catalysis, especially, the history of organocatalysis development, its advantages and future prospects.

Key Words: Chirality; Asymmetric catalysis; Organic small molecule catalysis; Nobel prize in chemistry

1 2021年诺贝尔化学奖获得者简介

2021年10月6日, 长期被戏称为“理综奖”的诺贝尔化学奖被授予“对于有机小分子不对称催化^[1]的重要贡献”的两位化学家, 分别是德国化学家本杰明·利斯特(Benjamin List)和美国化学家戴维·麦克米伦(David W. C. MacMillan)。

本杰明·利斯特, 1968年出生于美国河畔法兰克福, 1993年毕业于柏林自由大学, 1997年在法兰克福约翰沃尔夫冈歌德大学获得博士学位, 1997–2003年, 在美国拉霍亚斯克里普斯研究所, 从事博士后和助理教授研究工作。2003年回到德国, 2003–2005年担任马克斯普朗克煤炭研究所工作组组长, 自2005年起担任马克斯普朗克煤炭研究所所长。

收稿: 2021-12-07; 录用: 2021-12-17; 网络发表: 2021-12-22

*通讯作者, Email: haifengdu@iccas.ac.cn

基金资助: 国家自然科学基金(21825108)

戴维·麦克米伦, 1968年生于苏格兰的贝尔希尔, 在格拉斯哥大学获得化学学士学位, 1990–1996年在美国加州大学欧文分校攻读博士学位, 随后师从哈佛大学戴夫·埃文斯教授做博士后。1998年7月, 他在加州大学伯克利分校开始其独立研究生涯。2000年6月加入加州理工学院化学系, 2006年9月转至普林斯顿大学任职, 现为美国普林斯顿大学教授。其主要研究领域涉及: 有机小分子催化、协同反应, 光氧化还原和金属氧化还原催化及其在天然产物和药物全合成中的应用。

2 手性和获得手性化合物的方法

手性是指某物体不能与其镜像相重合的特性, 它广泛存在于自然界, 与生命、材料、环境科学、人类健康等紧密相关。20世纪60年代, 人们对手性药物还没有充分认识, 欧洲发现了上万例海豹肢畸形儿童, 其罪魁祸首就是很多孕妇服用的药物——反应停(沙利度胺)。研究发现, 反应停分子中包含一对互为镜像的对映异构分子, 其*R*构型具有很好的镇静止吐疗效, 而*S*构型对胚胎有强烈致畸作用。这一惨剧的发生引起制药领域乃至合成领域的高度重视, 获得单一构型的异构体分子也成为科学界重要课题。

制取光学活性的手性化合物通常有以下几种途径: 手性拆分、底物诱导和不对称催化。

不对称催化是最高效也最具挑战的获得手性物质的一种手段。一个手性催化剂分子能够诱导产生成百上千甚至更多的手性产物分子。例如, 南开大学周其林院士^[2]在酮的不对称氢化反应中, 一个手性催化剂分子, 可以产生450万个手性产物分子。不对称催化采用的传统催化剂主要包括手性金属催化剂和酶催化。金属催化剂在不对称催化领域中长期以来一直占据着重要地位, 具有应用广、催化效率高、实用性强等优点。2001年的诺贝尔化学奖授予使用过渡金属催化剂在“手性催化氢化反应”和“手性催化氧化反应”领域做出杰出贡献的美国化学家威廉·斯坦迪什·诺尔斯(William Standish Knowles)、日本化学家野依良治(Ryoji Noyori)和美国科学家卡尔·巴里·夏普莱斯(K. Barry Sharpless)。而酶具有高效、专一性高等优点, 2018年, 美国科学家弗朗西斯·阿诺德(Frances H. Arnold)、乔治·史密斯(George P. Smith)和英国科学家格雷戈里·温特尔(Gregory P. Winter)共同获得诺贝尔化学奖, 以表彰他们在酶研究等领域的贡献。手性有机小分子催化被称为“第三类手性催化剂”, 它是利用简单的手性有机分子作为催化剂, 早期只有零星的报道, 直到20世纪90年代, 有机小分子催化才从萌芽迅速发展, 经过30年的积累, 已经成为手性催化领域中不可或缺的重要方向。

3 不对称有机小分子催化的发展历程

关于不对称有机小分子催化, 最早的报道可以追溯到1912年, 德国化学家乔治·布雷迪格(George Bredig)^[3]将天然金鸡纳碱作为催化剂, 用于氢氰酸对苯甲醛的加成反应, 得到了较低的对映选择性(< 10%)。1971年, 鲁道夫·维歇特(Rudolf Wiechert)等人^[4]首次实现了L-脯氨酸催化的分子内不对称羟醛缩合反应。1974年, 佐尔坦·哈约斯(Zoltan G. Hajos)等人^[5]对该反应进行了优化, 使用催化量的L-脯氨酸, 所得产物的对映选择性高达93.4% (图1), 此反应被称为哈约斯-帕里什-埃德-绍尔-威彻特(Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wichert)反应。遗憾的是, 这一反应没能引起化学家的足够重视和深入研究, 成为有机小分子催化星空中一颗蒙尘的孤星。此后, 手性卡宾催化、有机相转移催化、小分子肽催化、氢键催化、路易碱催化等不对称有机小分子催化也陆续被报道, 但都没有形成系统和被广泛认可的催化体系。

图1 L-脯氨酸催化的分子内不对称羟醛缩合反应

1996年,香港大学的杨丹教授^[6,7]发展的联萘骨架的手性酮,美国科罗拉多州立大学的史一安教授^[8,9]发展的果糖衍生的手性酮,均可以实现烯烃高效高选择性的不对称环氧化(图2),开启了有机小分子催化的新篇章。环氧化合物是合成化学中一类关键中间体,可以通过分子间或分子内环氧化物开环将其转化为应用范围更广泛的功能化分子。环氧化反应是获得环氧化合物的重要方法,指在化合物双键两端碳原子间加上一原子氧形成三元环的氧化反应。手性环氧化合物的制备一直是一个具有吸引力且极具挑战性的难题。酮类与Oxone反应可以原位生成二环氧乙烷,是一种用于烯烃环氧化的有用试剂,手性酮的开发为实现不对称的环氧化反应提供了重要的机遇。史一安课题组以天然果糖为原料,仅经过两步反应就可以大量制备手性酮,该催化剂在烯烃的不对称环氧化反应中展现出得天独厚的优势。这一催化剂在适用范围、反应机理、产物预测等各个方面都已经发展得非常完善,成功地解决了迄今为止手性金属催化剂也无法解决的挑战性难题。这是首例具有通用性、系统性的有机小分子催化新体系。这一反应已经成为国际公认的重要人名反应,被称为“史环氧化反应”,作为全合成的关键步骤,被成功地应用到多种的天然产物或生物活性大分子的合成中^[10,11]。

图2 手性酮催化的烯烃的不对称环氧化反应

2000年,美国Scripps研究所的本杰明·李斯特教授,理查德·勒纳(Richard A. Lerner)教授和已故著名合成化学家卡洛斯·巴尔巴斯(Carlos F. Barbas III)教授,首次报道了L-脯氨酸催化的分子间不对称羟醛缩合反应并提出烯胺催化机制的工作(图3,左)^[12,13]。具有 α -H的醛或酮,在酸或者碱催化下与另一分子的醛或酮进行亲核加成,生成 β -羟基醛或者 β -羟基酮, β -羟基醛或酮可以受热脱水生成 α,β -不饱和醛或酮。脯氨酸在反应中起到“微醛缩酶”的作用,提供亲核氨基和羧酸盐形式的酸/碱助催化剂,促进反应各个步骤。同年,美国加州大学伯克利分校的戴维·麦克米伦教授首次发表了手性咪唑啉酮催化的不对称狄尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应并提出亚胺催化机制的工作^[14,15]。Diels-Alder反应是由共轭双烯与烯烃或炔烃反应生成六元环的反应,是形成碳碳键的重要手段之一。反应具有很好的立体选择性、立体专一性和区域选择性等。 α,β -不饱和醛和手性胺形成亚胺离子,该离子被充分活化后与二烯反应,水解后对映选择性地生成环加成产物,同时手性胺催化剂再生。

这两例基于手性仲胺催化的工作一经报道便引起了化学家的广泛关注,化学家们意识到,有机小分子可以起到类似酶的作用,催化分子的手性转化,引发了有机小分子催化领域的变革。本杰明·李斯特教授在后续工作中发展了基于手性联萘衍生的超强酸催化剂通过抗衡离子导向不对称催化(ACDC)策略,实现了一系列高效有用的不对称反应^[16]。戴维·麦克米伦教授提出在单电子氧化剂的存在下,富电子的化学物种和自由基机理的新型活化模式(SOMO-activation)^[17]。随着这些工作的开展,有机小分子在合成化学中的应用也不断深入,有机小分子催化剂成为继金属和酶之后的第三类手性催化剂。

图3 L-脯氨酸催化分子间不对称Aldol反应(左)和手性噁唑啉酮催化不对称Diels-Alder反应(右)

有机催化这一名词的提出最早可以追溯到1932年，德国化学家沃尔夫冈·朗根贝克(Wolfgang Langenbeck)提出了有机催化剂这一名词(Organic Catalysts)，并于1949年出版了名为《Organic Catalysts and Their Relation to the Enzymes》(有机催化剂及其与酶的关系)的学术专著。1999年法国化学家亨利·卡根(Henry B. Kagan)在《Comprehensive Asymmetric Catalysis》(不对称催化全书)这本书中，将非金属催化的这类反应称为有机催化(Organic Catalysis)。2000年，戴维·麦克米伦教授进一步提出了有机催化这一名词(Organocatalysis或Organocatalytic)。

不对称有机分子催化目前涉及的范围非常广泛，我国科研人员在这一领域的研究水平处于国际第一梯队。例如，在手性胺催化剂以及催化模式的创新，手性氢键及手性磷酸催化，新型卡宾催化剂的开发及其新的反应机制的研究，仿生羧基催化，手性Lewis碱协同催化，手性季铵盐相转移催化，亲核性手性小分子催化，以及基于氢键发展的手性硫脲催化等多个方面的研究都处于国际先进水平。

有机小分子催化剂通常具有稳定的碳原子框架，可以附着更多的活性化学基团，从而实现较高的催化效率。相对于金属催化剂来说，有机小分子催化剂更为稳定，价格低廉，易于提取，同时反应条件温和，对环境更友好，可以避免金属催化药物合成中有毒金属残留的问题，有很好的适用性。相对酶而言，有机小分子催化剂结构更简单，很多氨基酸本身就可以作为催化剂使用，合成更为容易，可以取得与酶相媲美甚至更好的结果。

4 结语和展望

有机小分子催化领域自发展以来取得了很多重要进展，在合成化学、药物化学、农药等多领域都取得了丰硕的成果，然而目前有机小分子催化剂通常用量相对较大，催化效率亟待提高，设计更高效的有机小分子催化剂仍是该领域发展的重点方向。此外，有机小分子催化剂目前在工业上的应用相对较少，需要拓展其实际合成中的应用，开发适合规模化、工业化生产的有机小分子催化剂，这也是化学家们面临的共同挑战。随着研究的深入，对催化机理的研究和多种新催化体系的建立，必将解决催化效率的问题，对手性新药研发、农药、材料、化工等工业生产产生巨大的影响，同时也让催化过程在创造价值的过程中更环保。

参 考 文 献

- [1] Kagan, H. B. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, Germany, 1999.
- [2] Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 190.
- [3] Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochemische Zeitschrift* **1913**, 46, 7.
- [4] Eder, U.; Sauer, G.; Weichert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- [5] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [6] Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491.
- [7] Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 497.
- [8] Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806.
- [9] Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 488.
- [10] Zhu, Y.; Wang, Q.; Cornwall, R. G.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8199.
- [11] Feng, X.; Du, H. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 2016.
- [12] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [13] List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548.
- [14] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- [15] Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1327.
- [16] James, T.; van Gemmeren, M.; List, B. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9388.
- [17] Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, 316, 582.