

科研新闻

南科大化学系张绪穆课题组在《美国化学会志》再次发表论文介绍新型手性氧杂螺环骨架研究成果

2018-07-17 科研新闻



近日, 我校化学系讲座教授张绪穆课题组再次在国际顶尖化学期刊《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc., IF = 14.357) 上发表论文。论文介绍了一类新型手性氧杂螺环骨架O-SPINOL的设计和简易合成方面的研究成果, 其衍生的新配体O-SpiroPAP可以用于Bringmann内酯高效、高对映选择性氧化。这一工作由张绪穆教授课题组博士后陈根强(第一作者)、研究助理林碧津、硕士生黄佳明、本科生赵凌宇、陈奇姝、贾世鹏共同完成。我校前沿与交叉科学研究院研究副教授殷勤和化学系教授张绪穆为共同通讯作者(Doi: 10.1021/jacs.8b03642)。

张绪穆, 南方科技大学化学系讲席教授、系主任。国家“千人计划”特聘专家, 国家“千人计划”联谊会化学化工专委会主任。在不对称氢化、不对称甲酰化、线性氧甲酰化以及化学合成工艺开发等领域有重要的国际影响力。张绪穆教授在Science; J. Am. Chem. Soc.; Angew. Chem. 等学术刊物上发表学术论文300余篇, 论文他引>15000多次, 其中单篇论文他引>1300次, H index >75。张绪穆教授2002年获得美国化学会Arthur C. Cope Scholar 奖, 是第一位荣获此奖的来自中国内地科学家。张绪穆教授发展的张烯炔环异构化反应(Zhang enyne cycloisomerization) 因其重要性成为以其姓氏命名的人名反应, 目前全球仅有不到五位华人有此殊荣。除了学术上卓有成就, 他在产学研结合上也有着不俗成绩, 以技术为支撑创办多家公司, 均取得不错的经济效益。

为了解张绪穆课题组近期的科研成果及其在推进理论创新和实际应用领域的意义, 我们走访了张绪穆教授。

科研

2018-08-19
[第五届全球化学中青年论坛](#)

2018-08-01
[南科大量子材料所在狄拉克半导体的输运研究](#)

2018-07-27
[南科大物理系《物理评论快报》发表文章](#)

2018-07-17
[我校化学系入选ESI全球前1%](#)

2018-07-17
[南科大化学系在《美国化学会志》发表论文介绍新型手性氧杂螺环骨架研究成果](#)

2018-07-16
[南科大环境学院举行毕业典礼](#)

2018-07-12
[我校数学系召开学术研讨会](#)

2018-07-12
[我校金融系智慧金融高峰论坛](#)

2018-07-10
[我校举办“智慧创新论坛”](#)

NEW!

[你的邮箱](#)

1



采访张绪穆教授

Q:请问您这次《美国化学会志》研究结果在化学学科领域取得了哪些新突破?解决了什么难题?

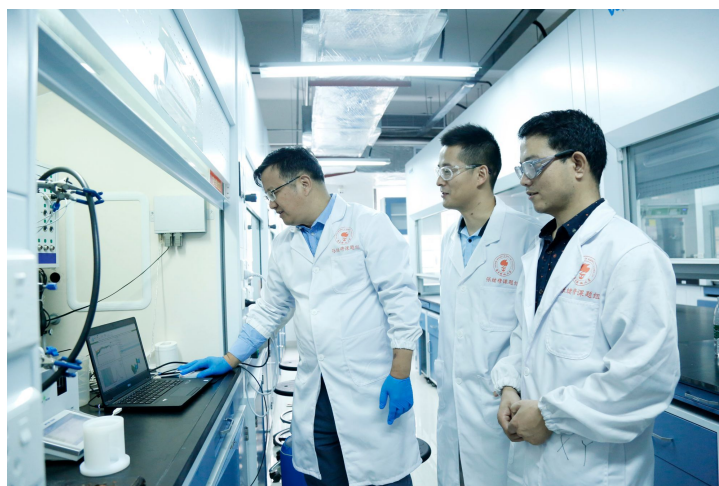
A:这次研究的重点是一类新型手性氧杂螺环骨架O-SPINOL的设计和简易合成及其在轴手性分子合成中的应用。反应的亮点之一在于发展了一类原创性合成策略构建新的螺环骨架,从此骨架出发预期可以发展多样性的配体库,这些配体可能在重要生理活性化合物或手性药物的合成中起到重要的作用。当然这个成果本身更侧重于前沿基础科学研究的理论推进。加强前沿基础研究,是提高我们科研领域原始性创新能力、积累智力资本的重要途径,也是我们跻身世界科技强国的必要条件和建设创新型国家的根本动力和源泉。

Q:除了上述研究,您近期还有哪些研究成果?

A:今年年初,我们课题组在《美国化学会志》发表了简单酮高效、高选择性不对称还原胺化论文。手性胺类化合物广泛存在于天然产物及手性药物中,手性胺的合成因此吸引了大量化学家的目光。我们在工作中采用钨作为金属源,便宜的醋酸铵作为胺源,在氢气作为还原剂的条件下,直接对简单烷基芳基酮进行了不对称还原胺化得到非常有价值的手性伯胺,并且取得了高效、高选择性以及宽的底物范围的结果。(J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 2024-2027.)

不久前,国际权威期刊《自然·通讯》(Nature Communications)在线发表了我和武汉大学吕辉副教授以及南科大钟龙华副教授在不对称氢甲酰化领域的研究成果(DOI: 10.1038/s41467-018-04277-7)。在氢甲酰化这个领域里做不对称合成很难做,做出手性控制好的高频、核心的催化剂和配体,全世界可能做出来的只有大概不到十个,其中有五个是我们小组做的。1,2-二取代烯烃不对称氢甲酰化的区域选择性调控是氢甲酰化领域的研究难点之一。我们团队在烯烃底物中引入大位阻硅基,利用硅基的位阻效应,对1,2-二取代烯烃不对称氢甲酰化的区域选择性进行调控。做个形象的比喻,这个位阻原理就如同放置了一个障碍物,实现区域选择性调控,从而得到我们想要的 β 取硅基手性醛。这个产物可以高效地转化为手性 β 羟基羧酸,而手性 β 羟基羧酸则可以应用到制药领域。

今年以来,我们南科大团队陆续在JACS、ACS Catal、OL、CC等nature index期刊上发表了8篇文章,主要涉及不对称氢化合成药物分子或生物活性分子等方面的研究成果进展,在一定程度上推动了不对称氢甲酰化反应的发展和应用。



Q:请您谈谈上述科学研究向社会效益转化方面的前景?

A:科学家的理想,是解决科学难题,同时又造福人类。因此,科研成果转化为产业是非常重要的,打个形象的比方,就是既可以放到书架上,还可以放到货架上。

氢甲酰化的工业化应用领域潜力很大,其中一个是可以做到增塑剂里面,就是让塑料变软的增塑剂,塑料其实很硬,把增塑剂放进去,可以让聚乙烯变得比较软。这一块在中国每年的需求量是几百万吨,中石化、中石油、中海油都需要,生产规模每年可以达到上百万吨。而不对称氢

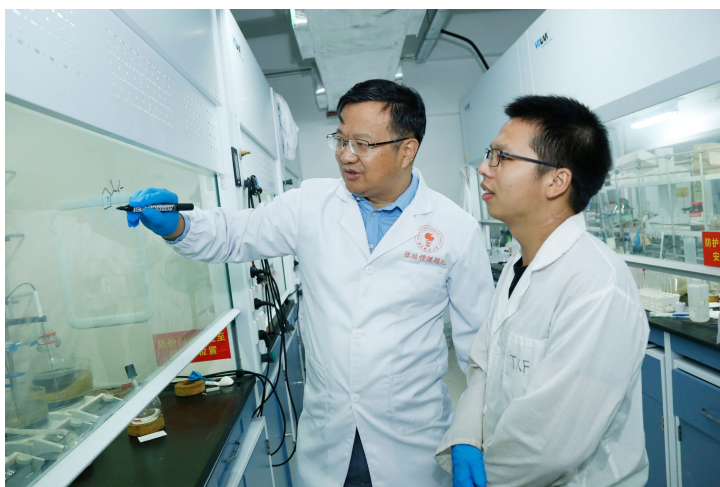
化的重要意义是可以运用到手性药物的合成。医药里面2/3的药都有手性，手性药物可以治各种各样的病，比如糖尿病、高血压。目前生物活性分子合成面临的比较复杂的一个问题是，涉及到立体化学的分子要怎么去高效、高选择性地创建它。我们团队的研究就是要融合前沿的药物绿色合成理论、先进的药物绿色合成方法与策略，借助催化剂和中间体实现药物的绿色合成，在通用名药方面实现若干重大药物高质量、低成本、低污染的绿色大规模生产。对药品生产企业来说，可降低浪费，提高利润；对于患者来说，让原本昂贵的重大药品价格变得低廉；对社会来说，降低了药品生产带来的污染。能够利用所学做一件影响民生、造福社会的事情，我觉得很有意义。

Q:您的学生有没有参与到这项研究当中，他们在研究中发挥了怎样的作用？你觉得他们得到了怎样的成长与锻炼？

A:从本科生到研究生、博士后、研究型教授，他们每个人都在团队中发挥了不容忽视的作用。本科生在本科学习阶段能够进入实验室，即使开始做的只是一些辅助性工作，但对他们熟悉科研过程、为未来走上科研之路打下了良好的基础。对整个团队成员来说，实验的过程就是不断反复试错、探究和最终获得正确途径的曲折过程，这也是人才培养的过程，在这个过程中，每个人都提高了科研水平，也为以后独立创新积累了经验。

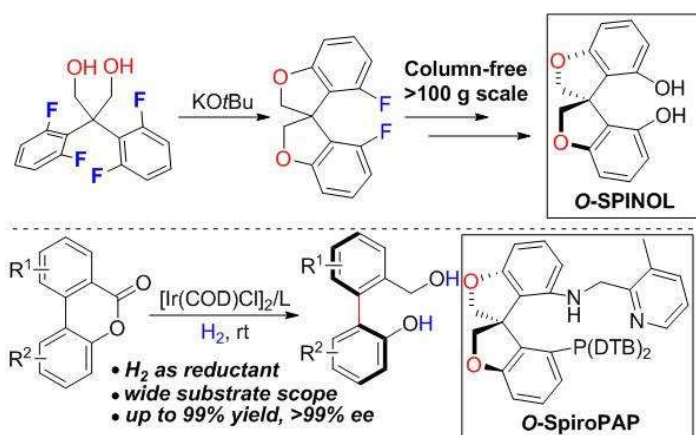
Q:您是国际知名配位化学和金属有机化学家，同时又是我校的化学系主任。现在正值高考后学生选择报考各高校的紧张阶段，您对准备报考我校特别是准备攻读化学专业的学生有什么话想说？

A:化学是现代科学的中心，我的研究领域涉及到高效、高选择性的催化合成。催化科学在化学科学中占重要地位，贡献了GDP的35%。我们的衣食住行都跟催化有关。药怎么做出来呢？就是通过催化化学反应形成新物质。我们穿的衣服的基本原材料也是经过化学催化来的，每天我们身体里的酶也都在催化，我们身体能量的获得也需要催化，化学变化跟催化息息相关，化学跟我们的生活息息相关。南科大在产学研这一块做得非常好，能够将化学发展与社会效益紧密地联系在一起，以培养学生扎实理论知识、较强实践能力、综合能力素养和较强的就业竞争能力为重点。我认为这是一个很好的机会，希望更多的学子能够来南科大，来化学系，感受这种求知、创新、创业的浓郁氛围。

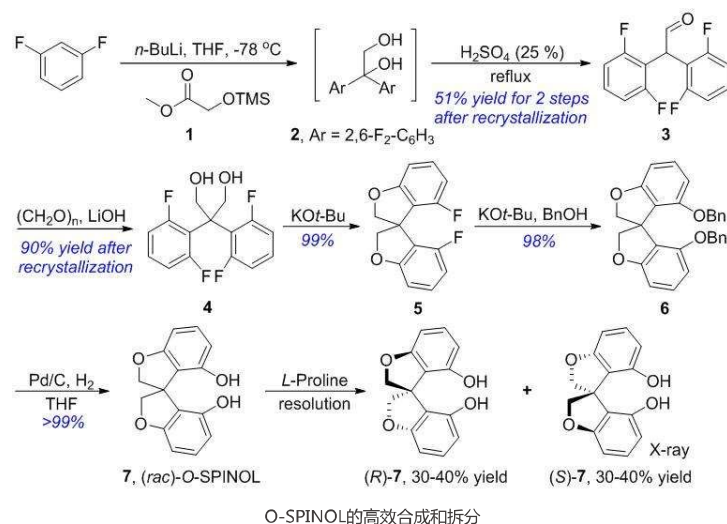


张绪穆教授和学生讨论

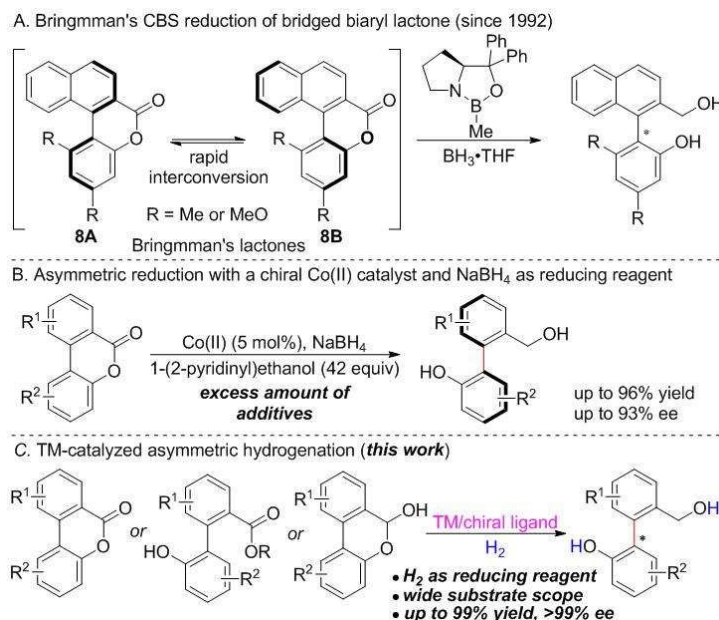
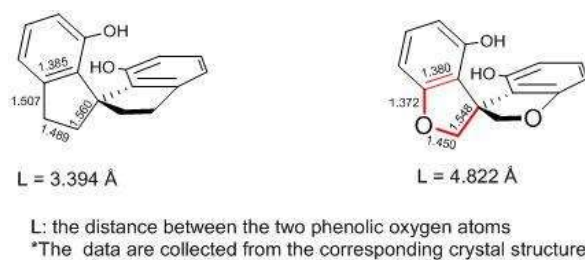
科研核心：



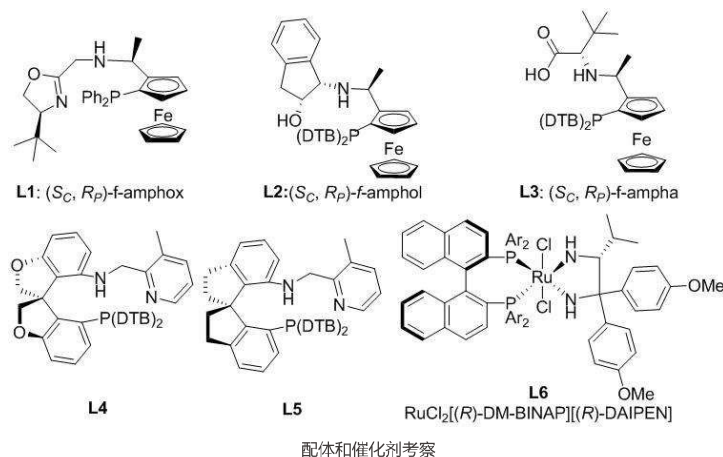
配体在过渡金属催化的不对称合成中，占有举足轻重的地位，新型手性配体的设计与合成一直是有机合成中最具挑战性的研究热点之一。由于手性螺环骨架配体结构上的刚性和稳定性，其在不对称合成中被广泛应用。自周其林院士及其团队对基于1,1'-螺二茚-7,7'-二酮 (SPINOL) 骨架的手性螺环配体的开创性研究以来，这一领域取得了重大进展。但是由于缺乏有效的构建螺环骨架的方法，对SPINOL骨架的结构改造具有一定难度。由于C-O键，尤其是C(sp²)-O键键长比碳碳键要短，其课题组设想用更具负电性的O原子取代碳原子可能对SPINOL的结构特别是二面角产生很大的影响。



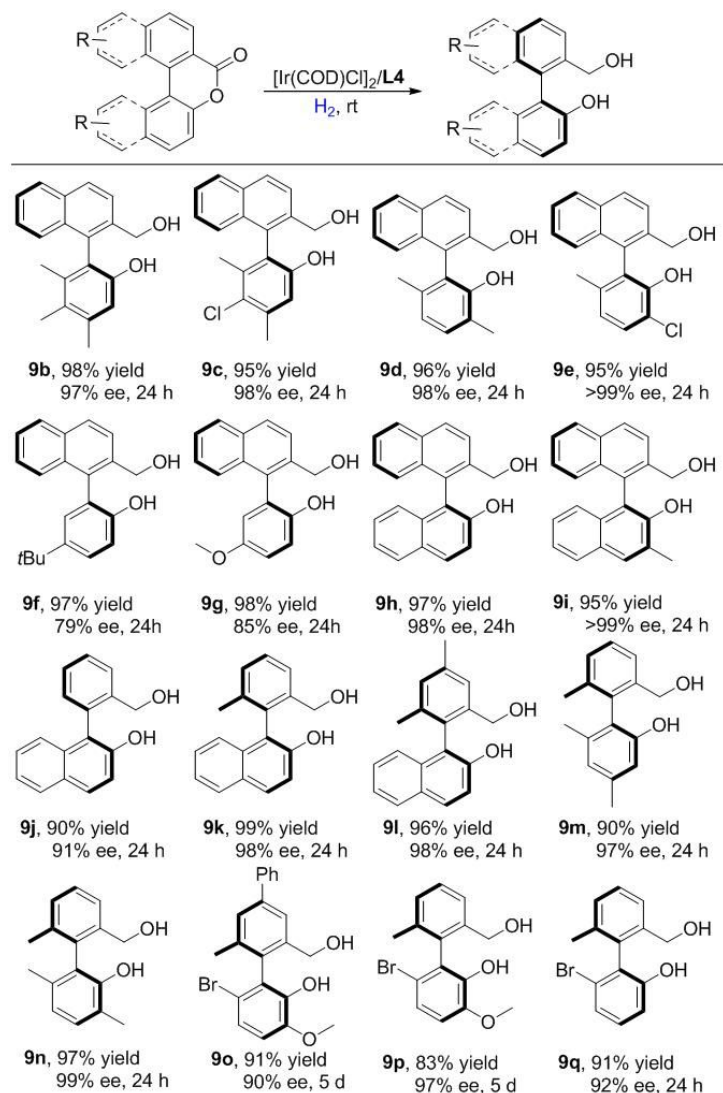
合成SPINOL的关键步骤在于酸催化的分子内双Friedel-Crafts反应,而这种方法不适用于O-SPINOL的合成。由于引入螺环季碳中心是合成的关键,课题组认为可以在早期阶段引入季碳中心,随后进行C-O偶联构建氧杂螺环骨架结构。以商业可得的1,3-二氟苯为起始原料,经两步简单反应得到二芳基取代的乙醛3,然后与多聚甲醛通过改良的Aldol/Cannizzaro串联反应合成关键化合物二醇4。随后,4经分子内和分子间双SNAr反应定量生产螺环化合物6,其在Pd/C下氢化得到外消旋体二醇7。最后,利用L-脯氨酸将O-SPINOL的两种对映体进行拆分,并且作者也得到了(S)-SPINOL的晶体,通过X射线分析进一步确认了其结构和绝对构型。通过结构上的比较课题组发现O-SPINOL和SPINOL在结构上有很大的差别,两个酚羟基氧原子之间的间距达到了4.822 Å,远远大于SPINOL (3.394 Å)



轴手性联芳基化合物在天然化合物中普遍存在,并且在催化剂设计中广泛应用,因此,这类化合物受到化学家们越来越多的关注。Bringmann最早开发的对构型不稳定的“桥联二芳基内酯”动态动力学拆分的方法是合成这类化合物的有效策略之一。由于两个阻旋异构体处于快速平衡中,Bringmann内酯可在手性催化剂存在下立体选择性还原得到高对映选择性的手性联芳基二醇产物。然而,该反应通常需要化学计量的手性CBS试剂才能实现完全转化,催化反应仅有一例报道。随后,Yamada等人在手性钴催化剂以及过量的添加剂催化下,利用NaBH₄实现了催化不对称还原。但利用H₂作还原剂,在过渡金属催化下进行Bringmann内酯的不对称氢化仍然充满未知与挑战。



为了实现上述转化, 课题组筛选了f-amphox、f-amphol、f-ampha以及Noyori类型的催化剂和配体, 发现均不能催化该反应。幸运的是, 使用课题组自己发展的O-SpiroPAP L4为配体, [Ir(COD)Cl]₂为金属前体, 可以以98%的收率和98%的ee值得到目标产物。在最优条件下, 作者考察了底物的适用范围, 发现对各种取代类型的底物, 均能以优秀的收率和对映选择性得到目标产物。



该反应的底物普适性

此外, 课题组对该反应的手性诱导的机理进行了详细的研究, 发现在该反应中存在两个动态动力学拆分过程, 两个动态动力学拆分对产物对映选择性的贡献, 因底物结构的差异而有所不同。

该研究得到了南方科技大学科研启动经费、南方科技大学校长卓越博士后基金以及深圳市科创委、国家自然科学基金的大力支持。

论文链接 : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b03642>

文字 : 刘卉 苗雪宁

图片 : 王凯强

视频 : 郑艺俊

主图设计 : 丘妍

(科研核心部分由张绪穆课题组提供)



南方科技大学官方微信号

学校概况

院系设置

学生生活

交流合作

人才招聘

迎新网



© 2015 All Rights Reserved. 粤ICP备14051456号 地址 : 广东省深圳市南山区学苑大道1088号 电