**2016年度四川省科技进步奖——自然科学类**

**项目基本信息**

**【项目名称】**

有机催化三氯硅烷不对称还原制备手性化合物

**【推荐单位】**

中国科学院成都分院

**【完成单位】**

中国科学院成都生物研究所、中国科学院成都有机化学研究所、西华大学

**【项目简介】**

药物制造是事关国民健康的核心重点产业之一，也是《国家中长期科学和技术发展纲要（2006-2020）》确定的“新药创制”国家科技重大专项的重点攻关内容。手性药物制备是药物制造领域的一项重点技术，其创新升级发展直接关系我国药物制造工业水平的提升与可持续发展。手性药物每年销售额速度增长很快，2010年达2500亿美元，2020年预计将达到4000亿美元。这是一个非常庞大的产业，而如何高效制备手性化合物是手性药物产业发展的重要一环。

不对称催化是最直接、最高效的手性合成方法，但到目前为止，成功应用于手性药物工业化生产的不对称催化方法并不多，主要原因在于存在催化剂价格昂贵、底物和反应条件要求苛刻、重金属残留等诸多问题，如何克服这些问题成为发展不对称催化以及手性药物工业制备的关键和瓶颈。

为了解决上述问题，我们围绕手性有机催化剂的设计、合成及其催化三氯硅烷制备手性化合物的方法，开展了深入系统的研究。自2006年以来，在国家自然科学基金面上、重点项目、国家973项目连续支持下，取得了如下创新性成果：

从廉价易得的手性哌啶-2-甲酸、哌嗪-2-甲酸、叔丁基亚磺酰胺、脯氨酸、氯霉胺、麻黄碱等出发，设计合成了8类新型手性有机催化剂（共300余个），其中3类为原创设计，5类为改良设计。将这些有机催化剂用于催化三氯硅烷对亚胺、烯胺、酮等14种不同类型底物的不对称还原，取得了优良的结果，成功突破了该类反应效率低、对映选择性不高、底物范围窄、实用性差的瓶颈问题，并最终将该类反应发展成为了一种高效制备手性化合物的可靠方法。用其制备出了一系列具有重要应用价值的手性化合物（300余个），同时，利用所发展的催化剂和催化方法合成出的手性产物，经过简单的转化，成功实现了对手性药物卡巴拉汀（1）、紫杉醇侧链（2）、胆固醇转运NPC1L1抑制剂（3）、大麻素受体抑制剂CB1（4）等的高效合成，显示出了重要的应用价值。

研究结果共发表研究论文44篇，申请国家发明专利6件，其中2件提交了国际PCT专利申请。20篇主要SCI论文中，一区文章2篇（IF=11.26），二区文章14篇（12篇IF>5，2篇IF>4，），三区文章4篇（IF>2），总共SCI他引次数576次；其中8篇代表论文（6篇IF>5，2篇IF>10），SCI他引386次，单篇最高SCI他引80次。其中一些重要研究论文及结果还先后被国际知名专家在国际性评述刊物SYNFACTS、NatureChina上发表了6篇文章进行专题报道和评述，以及被Chem. Rev.（IF = 46.57）、Chem. Soc. Rev.（IF = 33.38）、Angew.Chem. Int. Ed.（IF = 11.26）等15篇顶尖期刊论文在正文中点评或引用。另外，本研究工作得到了北京大学席振峰院士的独立高度评价，认为该研究工作具有重要的学术意义和实际应用价值，总体上在同类技术领域处于国际领先水平；同时也得到了西南石油大学罗平亚院士的独立高度评价，认为该成果兼具原创性、先进性、实用性，其学术价值高，实用性和经济性强，总体上在同类技术领域处于国际先进水平，其中所研发的3类新结构催化剂及其应用效果方面达到国际领先水平。（以上数据截止2016年5月9日）

**【主要完成人情况表】**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 姓名 | 孙健 | 性别 | | 男 | 排名 | 1 | 国籍 | 中国 |
| 出生年月 | 1971年6月 | | | | 出生地 | 四川仪陇 | 民族 | 汉 |
| 身份证号 | 510102197106138439 | | | | 归国人员 | 是 | 归国时间 | 2004年2月 |
| 技术职称 | 研究员 | | | | 最高学历 | 研究生 | 最高学位 | 博士 |
| 毕业学校 | 中国科学院  化学研究所 | | | | 毕业时间 | 1998年6月 | 所学专业 | 有机化学 |
| 电子邮箱 | sunjian@cib.ac.cn | | | | 办公电话 | 028-85250803 | 移动电话 | 13808175391 |
| 通讯地址 | 成都市科园南路93号 | | | | | | 邮政编码 | 610041 |
| 工作单位 | 中国科学院成都生物研究所 | | | | | | 行政职务 | / |
| 二级单位 | 天然药物与临床转化重点实验室 | | | | | | 党派 | / |
| 完成单位 | 中国科学院成都生物研究所 | | | | | | 所在地 | 四川 |
| 单位性质 | 事业单位 |
| 参加本项目的起止时间 | | | 2006年1月至 2013年5月 | | | | | |
| 对本项目主要学术贡献：  作为本项目的第一完成人，负责完成项目的总体设计，并负责完成纯硫手性催化剂、硫碳杂手性催化剂、纯硫手性双功能催化剂、N-甲酰哌嗪酰胺和N-甲酰哌啶酰胺催化剂的结构总设计以及合成与应用总设计。是代表性论文第2、3、4、5、6、8以及主要论文第9、10、11、14、15、16、19的通讯作者。作为项目负责人主持了三项相关的国家自然科学基金面上项目（20672107、20972152、21272227）。 | | | | | | | | |
| 曾获科技奖励情况：/ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 姓名 | 张晓梅 | 性别 | | 女 | 排名 | 2 | 国籍 | 中国 |
| 出生年月 | 1969年6月 | | | | 出生地 | 四川 | 民族 | 汉 |
| 身份证号 | 513221196906200045 | | | | 归国人员 | 是 | 归国时间 | 2005年1月 |
| 技术职称 | 研究员 | | | | 最高学历 | 研究生 | 最高学位 | 博士 |
| 毕业学校 | 中国科学院  成都有机化学研究所 | | | | 毕业时间 | 2001年7月 | 所学专业 | 有机化学 |
| 电子邮箱 | xmzhang@cioc.ac.cn | | | | 办公电话 | 028- 85257883 | 移动电话 | 13981866815 |
| 通讯地址 | 成都市一环路南二段16号 | | | | | | 邮政编码 | 610041 |
| 工作单位 | 中国科学院成都有机化学有限公司 | | | | | | 行政职务 | / |
| 二级单位 | / | | | | | | 党派 | / |
| 完成单位 | 中国科学院成都有机化学研究所 | | | | | | 所在地 | 四川 |
| 单位性质 | 国有企业 |
| 参加本项目的起止时间 | | | 2007年1月至 2013年5月 | | | | | |
| 对本项目主要学术贡献：  作为项目负责人之一，针对创新点二和三有重要贡献，是代表性论文1、7以及主要论文12、13、17、18、20的通讯作者。作为项目负责人主持了三项相关的国家自然科学基金面上项目（21172217、20972155、20772122）。作为主要学术骨干参与了国家重点基础研究发展计划（973）项目1项（2010CB833301）。指导实施本项目中多种类型的碳氮双键化合物的不对称催化氢化硅烷化反应的研究，尤其在α-杂原子取代-β-烯胺基酯的不对称催化氢化硅烷化反应的研究中取得了突出成果。 | | | | | | | | |
| 曾获科技奖励情况：/ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 姓名 | 王周玉 | 性别 | | 女 | 排名 | 3 | 国籍 | 中国 |
| 出生年月 | 1977年2月 | | | | 出生地 | 四川 | 民族 | 汉 |
| 身份证号 | 510126197702091228 | | | | 归国人员 | / | 归国时间 | / |
| 技术职称 | 教授 | | | | 最高学历 | 研究生 | 最高学位 | 博士 |
| 毕业学校 | 中国科学院  成都生物研究所 | | | | 毕业时间 | 2007年7月 | 所学专业 | 药物化学 |
| 电子邮箱 | wzyanne@163.com | | | | 办公电话 | / | 移动电话 | 13096381201 |
| 通讯地址 | 四川省成都市金牛区金周路999号 | | | | | | 邮政编码 | 610039 |
| 工作单位 | 西华大学 | | | | | | 行政职务 | 副院长 |
| 二级单位 | 理学院 | | | | | | 党派 | 中国共产党员 |
| 完成单位 | 西华大学 | | | | | | 所在地 | 四川 |
| 单位性质 | 事业单位 |
| 参加本项目的起止时间 | | | 2006年1月至 2013年5月 | | | | | |
| 对本项目主要学术贡献：  作为项目主要完成人之一，针对创新点二有重要贡献，是代表性论文第4、5和主要论文第15、19篇的第一作者；代表性论文第3篇和主要论文第9、16篇的第二作者。参与实施本项目中六元环哌啶、哌嗪类新型手性催化剂的设计、合成及应用。首次将有机催化三氯硅烷不对称还原亚胺反应的对映选择性提高到了>95%的水平，同时将底物适用范围拓展到N-芳基脂肪亚胺和非甲基亚胺。 | | | | | | | | |
| 曾获科技奖励情况：/ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 姓名 | 袁伟成 | 性别 | | 男 | 排名 | 4 | 国籍 | 中国 |
| 出生年月 | 1975年4月 | | | | 出生地 | 陕西 | 民族 | 汉 |
| 身份证号 | 510107197504290032 | | | | 归国人员 | 是 | 归国时间 | 2007年10月 |
| 技术职称 | 研究员 | | | | 最高学历 | 研究生 | 最高学位 | 博士 |
| 毕业学校 | 中国科学院  成都有机化学研究所 | | | | 毕业时间 | 2006年7月 | 所学专业 | 有机化学 |
| 电子邮箱 | yuanweicheng@126.com | | | | 办公电话 | 028-85232228 | 移动电话 | 13683443018 |
| 通讯地址 | 成都市人民南路4段9号 | | | | | | 邮政编码 | 610041 |
| 工作单位 | 中国科学院成都有机化学研究所 | | | | | | 行政职务 | / |
| 二级单位 | 不对称合成研究室 | | | | | | 党派 | 中国共产党 |
| 完成单位 | 中国科学院成都有机化学研究所 | | | | | | 所在地 | 四川 |
| 单位性质 | 国有企业 |
| 参加本项目的起止时间 | | | 2007年10月至 2013年5月 | | | | | |
| 对本项目主要学术贡献：  作为项目主要完成人之一，主要参与了一系列新型N-吡啶酰胺有机路易斯碱催化剂的设计、合成、结构改造、以及将这些催化剂用于催化不对称反应的讨论。在手性催化剂对不对称反应的立体控制能力方面，与其他合作者共同讨论，优化反应模型。并在将开发的方法学应用于一些手性分子的合成方面与合作者共同讨论，确定合成路线。在代表性论文1、7、12、13、17、18、20的完成中，参与了共同立项，研究方案的设计及优化，阶段性讨论等工作。 | | | | | | | | |
| 曾获科技奖励情况：/ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 姓名 | 王超 | 性别 | | 男 | 排名 | 5 | 国籍 | 中国 |
| 出生年月 | 1980年11月 | | | | 出生地 | 四川内江 | 民族 | 汉 |
| 身份证号 | 511002198011076212 | | | | 归国人员 | 是 | 归国时间 | 2010年3月 |
| 技术职称 | 副研究员 | | | | 最高学历 | 研究生 | 最高学位 | 博士 |
| 毕业学校 | 中国科学院  成都生物研究所 | | | | 毕业时间 | 2010年5月 | 所学专业 | 药物化学 |
| 电子邮箱 | wangchao@cib.ac.cn | | | | 办公电话 | 028-82890807 | 移动电话 | 13518198844 |
| 通讯地址 | 成都市科园南路93号 | | | | | | 邮政编码 | 610041 |
| 工作单位 | 中国科学院成都生物研究所 | | | | | | 行政职务 | / |
| 二级单位 | 天然药物与临床转化重点实验室 | | | | | | 党派 | 九三学社 |
| 完成单位 | 中国科学院成都生物研究所 | | | | | | 所在地 | 四川 |
| 单位性质 | 事业单位 |
| 参加本项目的起止时间 | | | 2006年1月至 2013年5月 | | | | | |
| 对本项目主要学术贡献：  作为本项目的主要完成人之一，针对创新点一、二有重要贡献，是代表性论文8的第一作者，主要论文14的共同通讯作者以及主要论文2、10、11、15、19的主要完成人之一。负责完成硫碳杂手性催化剂、纯硫手性双功能催化剂、N-甲酰哌嗪酰胺和N-甲酰哌啶酰胺催化剂的结构设计、合成与应用设计。 | | | | | | | | |
| 曾获科技奖励情况：/ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |
| 姓名 | 蒋燕 | 性别 | | 女 | 排名 | 6 | 国籍 | 中国 |
| 出生年月 | 1984年11月 | | | | 出生地 | 四川 | 民族 | 汉 |
| 身份证号 | 511621198411220326 | | | | 归国人员 | 是 | 归国时间 | 2013年8月 |
| 技术职称 | 讲师 | | | | 最高学历 | 研究生 | 最高学位 | 博士 |
| 毕业学校 | 中国科学院  成都有机化学研究所 | | | | 毕业时间 | 2012年7月 | 所学专业 | 有机化学 |
| 电子邮箱 | jiangyan199@126.com | | | | 办公电话 | / | 移动电话 | 15983181925 |
| 通讯地址 | 自贡市汇兴路学苑街180号 | | | | | | 邮政编码 | 610041 |
| 工作单位 | 四川理工学院 | | | | | | 行政职务 | / |
| 二级单位 | 化学与环境工程学院 | | | | | | 党派 | / |
| 完成单位 | 中国科学院成都有机化学研究所 | | | | | | 所在地 | 四川 |
| 单位性质 | 国有企业 |
| 参加本项目的起止时间 | | | 2008年9月至 2012年6月 | | | | | |
| 对本项目主要学术贡献：  作为项目主要完成人之一，针对创新点二、三有重要贡献，是代表性论文第1篇的第一作者；主要论文第12、18篇的第二作者，第20篇的第三作者。参与实施本项目中以氯霉胺为手性源的新型吡啶酰胺类催化剂设计、合成及应用。首次将手性路易斯碱催化的不对称氢化硅烷化反应应用到α-杂原子取代-β-烯胺酸酯的高立体选择性还原，并合成得到了一系列手性α-羟基-β-氨基酸衍生物以及α,β-二氨基酸衍生物。 | | | | | | | | |
| 曾获科技奖励情况：/ | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | |

**【代表性论文专著目录】**

[1] Jiang, Y.; Chen, X.; Zheng, Y. S.; Xue, Z. Y.; Shu, C.; Yuan, W. C.; Zhang, X. M.\*, “Highly Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of α-hydroxy-β-Amino Acid Derivatives by the Lewis Base Organocatalyzed Hydrosilylation of α-acetoxy-β- Enamino Esters”, Angew. Chem. Int. Ed. , 2011, 50, 7304 - 7307.（IF = 11.26）

[2] You-Cai Xiao, Chao Wang, Yuan Yao, Jian Sun\*, Ying-Chun Chen, “Direct Asymmetric Hydrosilylation of Indoles: Combined Lewis Base and Brønsted Acid Activation”, Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 10661-10664. （IF = 11.26）

[3] D. Pei, Z. Wang, S. Wei, Y. Zhang, J. Sun\*, “S-Chiral Sulfinamides as Highly Enantioselective Organocatalysts”, Org. Lett. 2006, 8(25), 5913-5915. （IF = 6.36）

[4] Z. Wang, X. Ye, S. Wei, P. Wu, A. Zhang, J. Sun\*, “A Highly Enantioselective Lewis Basic Organocatalyst for Reduction of N-Aryl Imines with Unprecedented Substrate Spectrum”, Org. Lett. 2006, 8(5), 999-1001. （IF = 6.36）

[5] Z. Wang, M. Cheng, P. Wu, S. Wei, J. Sun\*, “L-Piperazine-2-Carboxylic Acid Derived N-Formamide as Highly Enantioselective Lewis Basic Catalyst for Hydrosilylation of N-Aryl Imines with an Unprecedented Substrate Profile”, Org. Lett. 2006, 8(14), 3045-3048. （IF = 6.36）

[6] D. Pei, Y. Zhang. S. Wei, M. Wang, J. Sun\*, “Rationally-Designed S-Chiral Bissulfinamides as Highly Enantioselective Organocatalysts for Reduction of Ketimines”, Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 619-623. （IF = 5.66）

[7] Zheng, H. J.; Chen, W. B.; Wu, Z. J.; Deng, J. G.; Lin, W. Q.; Yuan, W. C.; Zhang, X. M.\*, “Highly Enantioselective Synthesis of β-Amino Acid Derivatives by the Lewis Base Catalyzed Hydrosilylation of β-Enamino Esters”, Chem. Eur. J., 2008, 14, 9864 - 9867. （IF = 5.73）

[8] C. Wang, X. Wu, L. Zhou, J. Sun\*, “A Highly Enantioselective Organocatalytic Method for Reduction of Aromatic N-Alkyl Ketimines”, Chem. Eur. J. 2008, 14, 8789-8792. （IF = 5.73）