

2016 年度广东省科学技术奖项目公示

项目名称	过渡金属催化的 C-H 键活化构建杂环药物分子方法学研究
主要完成单位	中国科学院广州生物医药与健康研究院
主要完成人 (职称、完成单位、工作单位、贡献证明材料)	<p>1. 朱强 研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：是项目的负责人，担任项目的总体设计和进度跟踪工作，是项目《重要科学发现》中全部三项研究成果的主要完成人，是10篇代表性论文的通讯作者，是第1项授权专利的发明人。主要工作为：(1) 设计铜/铁共催化通过分子内胺化反应以及反应的机理研究；(2) 设计Cu/O₂条件下的烯炔的分子内脱氢胺氧化反应；(3) 设计分子内C-H键活化/一氧化碳(CO)或异腈(RNC)插入/C-N键构建杂环反应。</p> <p>支撑材料：代表性论文1、2、3、4、5、6、7、8、9、10</p> <p style="text-align: center;">授权专利1</p>
	<p>2. 黄金波 副研究员 工作单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：在利用铜氧气催化体系的氧胺化反应方面做出了系统性和创造性的工作，是项目《重要科学发现》中第2和3项研究成果的主要完成人。利用该体系通过金属催化的碳氢键活化构建具有药理活性的杂环包括2-取代苯并咪唑衍生物等。通过条件筛选，最终发现通过分子内的胺化反应合成2-取代的苯并咪唑衍生物。该方法条件温和，收率高，选择性很好，在药物合成中具有很好的应用前景。是代表性论文7的第一作者和代表作论文6、8、9作者。</p> <p>支撑材料：代表性论文6、7、8、9</p>
	<p>3. 王洪根 教授 工作单位：中山大学 完成单位：中国科学院广州生物医药与健康研究院 主要贡献：(1) 发展 Cu/O₂ 条件下的烯炔的分子内脱氢胺氧化反应，用于构建 imidazo[1,2-a]pyridine 杂环骨架。(2) 利用铜/铁共催化通过分子内胺化反应构建 Pyrido[1,2-a]benzimidazole 含氮杂环分子骨架。是项目《重要科学发现》中第1和2项研究成果的主要完成人，是代表性论文1、2的第一作者和代表性论文3的作者，是第1项授权专利的发明人。</p> <p>支撑材料：代表性论文1、2、3</p> <p style="text-align: center;">授权专利1</p>

项目简介	<p>该项目属于化学领域的药物化学合成方向，属于基础研究项目。C-H 键是构成有机化合物的最基本、最普遍的化学键之一，对 C-H 键的直接官能化反应一直是化学家们研究的重要方向。自 2008 年起，该团队聚焦金属催化的杂环药物分子的合成方法学研究，取得了一系列的研究成果，部分成果达到国际先进水平。其主要成果包括：</p> <p>(1) 利用铜/铁共催化通过分子内胺化反应构建 Pyrido[1,2-a]benzimidazole 含氮杂环分子骨架。通过一系列反应机理研究，包括同位素标记，反应动力学等实验，该项目发现铁盐的存在使反应经历不同的途径。这一发现为拓展 Cu 催化剂在 C-H 键官能化反应中的应用，研究 Cu 试剂在催化过程中价态的变化，发展新的 Cu/Fe 共催化反应都提供了很好的范例。该方法与传统方法相比较，具有简单，高效，原子经济性和步骤经济性的优点。</p> <p>(2) 实现了 Cu/O₂ 条件下的烯烃的分子内脱氢胺氧化反应，用于构建 imidazo[1,2-a]pyridine 杂环骨架。该反应在构建咪唑[1,2-a]吡啶杂环的同时，分子中引入了醛基官能团，其中的氧原子来源于廉价的氧气。该反应具有条件温和，原子经济性好，底物多样性广等多种优势。咪唑[1,2-a]吡啶是药物分子 necopidem (奈可吡旦)和安眠药 zolpidem (唑吡坦)等关键结构单元。以这一反应为关键步骤，成功优化了抗焦虑药奈可吡旦的合成路线，使原来的约 25%的总收率提高至 50%！该研究成果已经申请获批中国专利，专利号：ZL 201110251560.0。</p> <p>(3) 通过分子内 C-H 键活化/一氧化碳(CO)或异腈(RNC)插入/C-N 键生成的策略合成内酰胺或环脒类化合物，拓展了异腈在有机合成中的应用。</p> <p>该项目共发表 SCI 论文 10 篇（包括 J. Am. Chem. Soc., Angew. Chem., Int. Ed., Org. Lett., Adv. Synth. Catal., Chem. Eur. J., Chem. Commun.），总引用次数 755 次，他引 723 次，单篇他引最高引用次数为 190 篇。其中发表在 J. Am. Chem. Soc., Angew. Chem., Int. Ed. 的 2 篇论文入选 ESI 高引论文（本领域全球 Top1%）。申请并获批中国专利 1 项。该项目发展了利用过渡金属 Cu 或钯催化的、具有普遍适用性的、“绿色”的杂环化合物合成方法，对现代有机合成和药物研究具有重要的意义。该项目曾荣获 2015 年度广州市科学技术二等奖。</p>
代表性论文专著目录	<p>论文 1: A Direct Intramolecular C-H Amination Reaction Co-Catalyzed by Copper(II) and Iron(III) as Part of an Efficient Route for the Synthesis of Pyrido[1,2-a]benzimidazoles from N-Aryl-2-aminopyridines. Honggen Wang, Yong Wang, Changlan Peng, Jiancun Zhang*, Qiang Zhu*. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2010, 132, 13217-13219.</p> <p>论文 2: Copper-Catalyzed Intramolecular Dehydrogenative Aminooxygenation: Direct Access to</p>

	Formyl-Substituted Aromatic <i>N</i> -Heterocycles. Honggen Wang, Yong Wang, Dongdong Liang, Lanying Liu, Jiancun Zhang,* Qiang Zhu* . <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> 2011 , <i>50</i> , 5678-5681.
	论文 3: Palladium-Catalyzed Intramolecular C(sp ²)-H Amidination by Isonitrile Insertion Provides Direct Access to 4-Aminoquinazolines from <i>N</i> -Arylamidines. Yong Wang, Honggen Wang, Jiangling Peng, Qiang Zhu* . <i>Org. Lett.</i> 2011 , <i>13</i> , 4604-4607.
	论文 4: Cu-Catalyzed Oxidative C(sp ²)-H Cycloetherification of <i>o</i> -Arylphenols for the Preparation of Dibenzofurans. Jiayi Zhao, Yong Wang, Yimiao He, Lanying Liu, Qiang Zhu* . <i>Org. Lett.</i> 2012 , <i>14</i> , 1078-1081.
	论文 5: Palladium(II)-Catalyzed Cycloamidation via C(sp ²)-H Activation and Isocyanide Insertion. Yong Wang, Qiang Zhu* . <i>Adv. Synth. Catal.</i> 2012 , <i>354</i> , 1902-1908.
	论文 6: Palladium-Catalyzed C(sp ²)-H Cyanation Using Tertiary Amine Derived Isocyanide as a Cyano Source. Jiangling Peng, Jiayi Zhao, Ziwei Hu, Dongdong Liang, Jinbo Huang, and Qiang Zhu* . <i>Org. Lett.</i> 2012 , <i>14</i> , 4966-4969.
	论文 7: Synthesis of Benzimidazoles by PIDA-Promoted Direct C(sp ²)-H Imidation of <i>N</i> -Arylamidines. Jinbo Huang, Yimiao He, Yong Wang, and Qiang Zhu* . <i>Chem. Eur. J.</i> 2012 , <i>18</i> , 13964-13967.
	论文 8: Synthesis of phenanthridinones via palladium-catalyzed C(sp ²)-H aminocarbonylation of unprotected <i>o</i> -arylanilines. Dongdong Liang, Ziwei Hu, Jiangling Peng, Jinbo Huang, and Qiang Zhu* . <i>Chem. Commun.</i> 2013 , <i>49</i> , 173-175.
	论文 9: Arylative Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with Anilines: One-Pot Synthesis of 6-Arylphenanthridines via Competitive Reaction Pathways. Zhonghua Xia, Jinbo Huang, Yimiao He, Jiayi Zhao, Jian Lei, Qiang Zhu* . <i>Org. Lett.</i> 2014 , <i>16</i> , 2546-2549.
	论文 10: Palladium-Catalyzed C(sp ²)-H Pyridocarbonylation of <i>N</i> -Aryl-2-aminopyridines: Dual Function of the Pyridyl Moiety. Dongdong Liang, Yimiao He, Qiang Zhu* . <i>Org. Lett.</i> 2014 , <i>16</i> , 2748-2751.
知识产权名称	专利 1: 朱强, 王洪根, 王勇, 梁冬冬, 刘兰英, 张健存. 咪唑[1,2- <i>a</i>]吡啶和咪唑醛类化合物的合成方法, 专利号: ZL 201110251560.0