Are there limits to rational chemical synthesis?

是否存在合理化学合成的极限?

许正双, 叶涛*

北京大学深圳研究生院化学生物学与生物技术学院, 深圳 518055

* 联系人, E-mail: yet@pkusz.edu.cn

2017-05-03 收稿, 2017-06-15 修回, 2017-06-21 接受, 2017-06-26 网络版发表

摘要 合成化学作为古老的学科之一, 曾经是自然科学的重要领域和支撑点. 随着现代合成、分析和仪器的进步, 特别是随着合成化学的不断发展及其在生物化学、材料化学等领域的应用不断深入, 人们关心的重点已经从早期的合成目的逐渐过渡到更加贴近生活的应用领域. 例如所合成的分子用于医疗和特殊材料领域时, 人们看到的往往是这些分子表现出来的特性和作用, 因为这更加直观, 而其背后的分子基础和制备这些分子的艺术却在有意无意之间被逐渐淡化. 另外, 由于合成化学自身的发展促使各种新颖的方法学不断被开发出来, 设计巧妙的原子经济、氧化还原经济、无保护基等策略的应用, 使得针对特定分子的合成的相对难度在不断的降低, 甚至有人认为“没有合成不了的分子”. 理性合成的化学学科似乎已经发展到了极限, 然而真相究竟如何? 究竟是否存在合理化学合成的极限? 这是Science提出的125个科学前沿问题之一. 本文试图从合理化学合成的历史、近期发展等角度探讨这一问题的内涵.

关键词 理性化学合成, 全合成, 理想合成, 天然产物, 药物发现

是否存在理性合成的极限^[1]? 笔者认为这一问题的提出具有非常强的时代背景, 类似于在新石器时代拿着简单的工具问“这是人类最好的工具了吗?”或者那些工业革命之前时代的英雄们还在争论着哪种冷兵器有最大的威力, 殊不知近现代武器的发展已经超出了视距的限制. 站在人类发展的历史长河角度看, 所谓的“极限”都是被拿来打破的, 因为随着时代的变迁, 人类智慧的发展, 各种不同角度的解读和多学科交叉的介入, 总会在不知不觉间给一个领域注入新鲜的活力和动力.

所以开宗明义地讲, 理性合成的极限也许并不存在, 取决于我们所站的角度和高度, 但要想把问题说清楚, 我们还是回顾一下合成化学的发展历史, 同时管中窥豹式地了解一下近期理性合成的一些进展和趋势, 站在历史的来程去路中梳理一下时间脉络和思路, 对这个问题的理解会更加的深入和客观.

合成化学可以说是一门历久弥新的古老学科, 她隶属于化学领域, 源于人类对于化合物结构的痴迷和挑战自然、理解自然规律的内在动力. 以天然产物全合成研究为例, 在其发展历史上有一系列的“里程碑意义”的标志性事件, 经历过两次具有决定性意义的转折点, 当前关于理性合成极限问题的讨论也许可以算成其第3次质的飞跃.

1 合成化学的第1次飞跃式发展

1828年, Wöhler^[2]合成尿素, 打破了“生机论”并拉开了有机合成的序幕; 1902年, Willstätter^[3-5]从环庚酮开始经过二十多步反应, 以<1%的总产率实现对托品酮的合成, 象征着多步有机合成的开始; 1903年Komppa^[6]完成第一个可工业化全合成的分子——樟脑; 1944年, Woodward和Doering^[7]利用一套已知反应制备奎宁, 开启现代理性有机全合成时代. 1954年,

引用格式: 许正双, 叶涛. 是否存在合理化学合成的极限? 科学通报, 2017, 62: 2313-2322

Xu Z S, Ye T. Are there limits to rational chemical synthesis (in Chinese)? Chin Sci Bull, 2017, 62: 2313-2322, doi: 10.1360/N972017-00477

Woodward等人^[8]发表了马钱子碱的全合成. 1965年, Woodward等人^[9]获得诺贝尔化学奖并阐述了对未知化学结构的探索和鉴定直接促进了有机化学发展成为一门学科, 并将在后续通过合成来鉴定天然产物的结构过程中发挥更大的作用. Eschenmoser和Wintner^[10]也曾阐述了相似的观点并表明有机合成化学家有能力发展新的官能团转化能力来完成更加复杂分子的全合成, 不会再受限于已知的化学方法. Woodward和Eschenmoser的观点代表了天然产物全合成研究领域的第1次飞跃性转变, 即合成转向对复杂天然产物分子的挑战(图1).

随后天然产物全合成研究迎来了巨大的发展, 一大批科学家在此领域做出了突出的贡献并取得突破性的成就. 这一时期活跃的科学家包括Elias J. Corey, Gilbert Stork, Barry M. Trost, David A. Evans, Robert E. Ireland, Samuel J. Danishefsky, Yoshito Kishi, Larry E. Overman, Amos B. Smith, Kyriacos C. Nicolaou, Paul A. Wender, Steven V. Ley, Gerry Pattenden, Leo Paquette等等, 有些至今依然活跃在有机全合成领域. 其中的代表性人物是Elias J. Corey, 他共合成了几百个重要天然化合物, 例如红霉素、翼萼藤碱、长叶烯、前列腺素E1和白三烯A等复杂结构, 1967年, Corey等人^[11,12]提出了具有严格逻辑性的“逆合成分析原理”以及合成过程中的原则和方法, 于1990年获得诺贝尔化学奖. 逆合成分析是一直沿用至今的全合成重要策略, 成为全合成研究的经典理论.

2 合成化学的第2次飞跃式发展

有机全合成第2次飞跃性转变的标志性事件是1994年Kishi课题组^[13,14]合成海葵毒素. 海葵毒素^[15-17]是1971年分离得到的海洋天然产物, 具有靶向钠钾泵蛋白收缩血管的功能. 吸引合成化学家注意的原因除了其活性外更加在于其罕见的复杂结构和分子大小. 海葵毒素含有64个手性中心和7个可异构双键, 理论上的立体异构体的数目为271个, 海葵毒素的全合成是人类目前为止合成的最大个的单分子化合物, 曾被誉为“有机合成的珠穆朗玛峰”(图2). Kishi教授的工作使得天然产物的全合成研究从此进入“超人”时代, 并且产生了“没有合成不出来的分子”^[18]论调.

有机全合成作为理性合成的代表性或者标志性领域取得了巨大的成就, 在160余名获得诺贝尔化学奖的科学家中有相当比例是因为在有机合成及其相

图1 标志性天然产物分子的结构

Figure 1 Structures of iconic natural products

关领域的杰出贡献而荣获诺奖, 如Fischer(1902年)对糖和嘌呤的合成; Woodward(1965年)对奎宁、利血平、土的宁和维生素B12等的复杂天然产物的全合成; Corey(1990年)因复杂天然产物全合成及创造性地提出“逆合成分析法”理论 (http://www.nobleprize.org/nobel_prizes/chemistry/). 伟大的化学家Woodward曾经说“结构已知但未全合成的化合物对于化学家来说就像未攀登的高峰、未发现的海洋、未到达的星球、未开垦的土地”对科学家产生巨大的吸引力, 诱发科学家通过坚持不懈和无穷的创造力攻克一个又一个的困难巅峰. 在这一过程中, 化学家也不断地发现和发展官能团选择性保护的方法、新的合成方法学, 特别是成熟的立体控制反应及金属催化生成C-C键、C-杂原子键等, 可以直接应用于全合成研究. 近年来, 有机小分子催化^[19]、C-H键活化-官能团化^[20,21]等新方法学的发展, 促使有机合成逐步向原子经济性、步骤经济性、环境友好、功能导向合成等方向不断发展, 并成为天然产物全合成研究所追求的新目标^[22-24].

3 合成化学的第3次飞跃式发展

2009年Wender和Miller在*Nature*的Horizons栏目撰文提出了Ideal Synthesis的概念^[25], 可以认为是天然产物全合成研究艺术的第3次质的飞跃. 在天然产物可以一定的数量通过全合成得到的时代, 这不仅是一个值得纪念的事情, 同时也表明全合成研究需要接受下一个更高层次的挑战了, 问题已经不再是某个分子能否被合成得到, 而是该分子能否被以合理的方式、足够的数量来满足研究或者社会功能方面的需求. 即使不能做到Ideal Synthesis的程度, 也要

图2 海葵毒素分子结构
Figure 2 Structure of Palytoxin

尽量在环境友好、步骤经济、功能导向等方面倾尽全力。Trauner在2014年进一步指出“我认为苛求(指天然产物全合成研究会慢慢失去意义,学科被取代或甚至消失的论调)会慢慢褪去,而全合成研究如果能够同时提供分子和功能这两个要求的情况下还会继续繁荣下去”^[26]。同时Trauner援引了一系列文章^[27-33]来说明天然产物全合成研究正在通过开发新的、安全高效、经济节约而又环境友好的方法学,去实现活性化合物的规模化合成的目标,从而满足活性研究或其他功能化研究的需求。

Wender和Miller^[25]提出的Ideal Synthesis概念在全合成研究的产生之初就一直贯穿其整个的历史脉络。Ideal Synthesis所提出的步骤经济性目标早在1917年就有所体现,Robinson^[34,35]用一步多组分串联反应将托品酮的合成收率提高到17%。而步骤经济性的要求在近年来得到了更加深入的重视和体现,促使全合成研究向更加实用、节约、环境友好的方向迈进。在这一方向最具有代表性的是Phil S. Baran课题组。Maoecrystal V是孙汉董课题组^[36]从香茶菜属植物中提取到的二萜类复杂化合物,对人体子宫癌细胞具有高选择性细胞毒性活性。在2010~2015年间有5个研究小组^[37-41]完成了该分子的全合成,线性步

骤在18~35步,总收率为0.03%~1%。Baran课题组^[42]在2016年通过汇聚式合成设计,利用生源合成路径的启迪,仅用11步反应,以2.7%的总收率完成了该复杂分子的全合成研究,其中多步反应都是以克级投料规模高效进行。Baran课题组^[43]另一卓有成效的工作是针对伏波醇酯(Phorbol)的研究。伏波醇酯是一类四环二萜类天然产物,具有抗肿瘤、抗病毒和免疫调节的活性,部分结构目前处于临床II期研究阶段^[44]。早期Phorbol的全合成需要至少40步以上^[45-47],Baran课题组^[43]以Carene为原料,经过缜密的分析和设计,以19步反应操作的形式完成了Phorbol的全合成。该路线的亮点在于:(1)两阶段(two-phase)合成二萜核心骨架;(2)立体选择性和区域选择性的氧化反应引入C12位羟基;以及(3)一锅多步串联(最多一锅实现13步官能团的转化完成C-C键重排和氧化)。Baran的路线所用到的反应类型均比较古老,最新的反应是20世纪80年代发展的Stille偶合反应,更多的是对各种氧化反应的充分利用,对分子构型、构象和立体电子效应的深入分析和理解,使得传统的氧化剂在复杂的底物结构中体现出了惊人的选择性和效率。曾有人评价Baran的全合成工作:“Baran教授通常能够从古老的反应类型中发现新的契机,利用纯熟

的应用用使其在不可能的情况下实现传奇式的转化, 给人眼前一亮的体验”。Baran课题组^[43]指出“虽然该合成路线还不能替代Phorbol的天然提取来源, 但高效的合成使我们得到了一系列新颖的中间体结构, 对这些在自然界暂时还没有发现的新结构的深入研究将带来新的发现”, 而且现有路线也为高效合成该类骨架天然产物分子提供了可行性。Baran教授作为当代天然产物全合成研究领域的领军式人才, 其对有机合成反应的理解和运用在极高的层次上诠释了Ideal Synthesis中步骤经济性、实用性等层面的要求, 也证明化学家是可以朝向Ideal Synthesis的目标不断接近的。在合成所需步骤减少, 或者纯化分离的要求降低的同时, 全合成也在一定的意义上实践着环境友好的目标。更多实用、新颖、快捷的方法学的研发也随着对全合成艺术的追求被不断地开发出来, 两者相辅相成共同促进理性合成的进步和发展。

“功能导向”^[23]是Ideal Synthesis的另一个追求目标, 这在近年来的天然产物研究中也得到了足够的重视。Wender等人^[48]针对Bryostatin进行的全合成研究以及结构类似活性研究就是功能导向性研究的具体实例, 也是Wender教授提出功能导向性合成的起点。软海绵素B(Halichondrin B)^[49~51]于1986年从海洋海绵生物中分离得到, 具有聚醚大环内酯的结构并表现优异的抗肿瘤活性, 是美国癌症研究中心(National Cancer Institute, NCI)高度重视的抗癌药物先导化合物分子。1992年Kishi课题组^[52]率先完成了Halichondrin B的全合成, 并成功优化得到一个结构简化而活性保持的天然产物结构类似物E7389(ER-086526, NSC-707389)^[53], 最终于2010年被美国食品药品监督管理局(US FDA)批准成为上市药物, 用于乳腺癌晚期病人的治疗(药物名称为Eribulin, 艾日布林)^[54](图3), 目前全球销售额达10亿美元。

另外一个值得注意的动向是Myers课题组^[55]发表的关于利用化学手段合成大环内酯抗生素平台的研究。他们利用一种非常汇聚式的路线, 将大环内酯化合物分解为多个小片段, 再以固定的反应模式进行片段的对接来完成大环骨架和侧链的衍生。因为小片段的多样性组合形成了最终大环内酯分子的结构多样性, 有些分子是用半合成或生源合成所无法得到的, 对于抗菌素类药物的研发具有非常重要的意义。

上述实例说明, 理性合成, 特别是这一学科作为代表性的研究领域——天然产物全合成研究经历了近一个半世纪的发展, 并没有因为研究手段的进步、科研能力的提高而达到一个玻璃屋顶, 科学家从各种不同的角度不断完善有机方法学、设计理念、实践用途等方面, 从而不断的提升理性合成研究所能达到的高度, 为造福人类, 特别是创新性药物研究提供更多新颖结构的分子库。

4 理性合成在生物大分子合成中的应用

理性合成不仅仅针对相对分子量较小的天然产物分子, 同时在功能性的多肽和蛋白质的全合成领域也在不断发展。大分子多肽和蛋白质具有特定的生理学作用, 由生物体通过一定的方式表达合成。我国科学家在生物大分子的合成研究中取得了不朽的成就。1955年, 英国生物学家Frederick Sanger最终鉴定了胰岛素的完整氨基酸序列, 并于1958年获得诺贝尔奖^[56]。此后, 我国科学家历经多年、多单位通力合作, 于1965年完成了结晶人工牛胰岛素的全合成工作^[57], 1982年获得中国自然科学一等奖(<http://www.sibs.ac.cn/50/index.asp>)。我国科学家的这一伟大成就

图3 Halichondrin B和艾日布林的分子结构

Figure 3 Structures of Halichondrin B and Eribulin

第1次确证了人工合成生物大分子能够与天然生物大分子具有完全一致的结构与活力,破除了生命大分子活性来源的活力论迷信,运用实证方法给出了生物大分子与其他化学物质在原理上的一致.这一成就的科学和哲学意义跟Wohler完成对尿素的合成一样,是人类认知宇宙中世界观的一次飞跃.利用生物表达方式合成多肽和蛋白往往受限于天然的氨基酸序列,对于非天然氨基酸的结构单元引入非常不利;另外在具体的生物化学研究中,一定数量纯化的蛋白和定点突变的氨基酸序列也经常成为生物学家渴求的物质基础.近年来各种化学联结(Chemical Ligation)方法合成多肽和蛋白质的技术被不断的完善并应用到大分子的全合成研究中.1953年,Theodor Wieland^[58]提出Chemical Ligation方法,并因为Kent课题组^[59]在1994年应用Chemical Ligation方法合成Interleukin-8而得到广泛的重视和研究.目前此方法的发展除了最初的自然化学联结(Native Chemical Ligation)外,还包括先期硫醇捕获(Prior Thiol Capture)^[60]、构象协助的联结(Conformationally Assisted Ligation)^[61]以及Staudinger联结(Staudinger Ligation)^[62]等.人们除了采用半胱氨酸作为Ligation位点外,丝氨酸、苏氨酸以及其他化学合成的 β -活化的氨基酸都可以用于Chemical Ligation中.结合固相合成技术、生物表达制备多肽技术的发展,Chemical Ligation已经被越来越多的用于重要蛋白质的合成研究中^[63,64].Chemical Ligation技术的发展可以认为是理性化学合成在生物大分子研究领域的进步,可以帮助生物学家对不同蛋白质定点突变获得非天然多肽和蛋白质,满足生物学实验对蛋白质数量的需求.近年来,Danishefsky课题组^[65]完成了分子量高达17868 Da的糖蛋白分子的全合成.将来如何在生物体内对大分子进行可控的化学合成,则是化学家和生物学家共同面临的挑战和机遇之一.

5 理性合成在纳米分子机器上的应用

理性合成除了在上述领域(小分子天然产物和大分子多肽或蛋白)不断展示其优越性和跨越式发展外,Wende在阐述其功能导向性合成时也曾指出化学家可以根据功能需求设计新的分子作为合成的目标,与天然产物复杂的结构给化学家提出的挑战并促使合成化学进步一样,自行拟定的、具有一定功能的目标分子也为理性合成提出更高的要求,促进理性合

成不断在方法学、理念等方面自我完善和进步.利用纳米分子技术设计和合成分子机器(Molecular Machine)也是理性合成自我发展的重要方向和趋势之一.分子肌肉(Molecular Muscle)就是利用特定结构的轮烷(rotaxane)采取花环一样的链接方式,在电极作用下实现类似于肌肉收缩或扩张的规定动作.分子马达、分子开关等的设计与合成无一不是理性合成化学在自我挑战中不断完善的实例.2016年的诺贝尔化学奖最终花落3位科学家手中(http://www.nobel-prize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2016/),分别是Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart和Bernard L. Feringa,原因就在于,3位科学家在世界上最小的机器——分子机器的研究方面取得的成就.Sauvage课题组^[66]于1983年成功将2个环状分子连接在一起,实现了由机械性相互作用形成分子的突破,并且能够让上述2个互锁环状分子相对移动.1991年Stoddart课题组^[67,68]利用轮烷的独特结构制备出内锁型超分子体系,并设计和合成了一系列分子机器的新部件.Feringa课题组^[69]在1999年制作了一个分子转子叶片,能够持续朝一个方向旋转,并成功让一个比分子转子马达大10000倍的玻璃圆筒开始旋转.此外,他还设计了一辆纳米小车^[70](图4).

6 总结

总而言之,理性合成研究的脚步从尿素的合成开始就没有任何的停留.不但针对传统意义的“小分子”天然产物的全合成研究正在向简约、精致和实用的方向发展,理念和手段都已臻化境.宏观上,在生物大分子的合成方向,化学家们也同样没有放松过脚步,各种新型合成技术的发展和功能化研究使得蛋白质的合成与修饰成为可能,进一步的在细胞内实现可控合成也在逐渐成为合理的预期;微观上,分子机器的设计、合成与应用研究将为人类打开另外一扇通往神奇的天窗.这些研究领域无一例外都涉及到了理性化学合成.理性化学合成研究体系是一个可以实现自我更新的体系,这个体系具有自动纠错、修正和发展的功能.针对任何分子,在没有合成路线的时候可以根据已有的反应设计出路线,再用实验的手段去实现分子的塑造过程;在针对特殊结构没有已知的合成方法时,化学家们可以设计出新的反应、试剂去完成其构建^[71];进一步地,科学家们还可以设计自己想要的分子目标,打开想象的空间让合

图4 (网络版彩色)Feringa的纳米小车示意图

Figure 4 (Color online) Nano-car designed by Prof. Feringa

成艺术的触角伸展到更多更广的领域,去发挥自身独特的作用,同时也去汲取更多的营养促进理性合成学科的不断进步.物理性、数学、计算机技术的进步,也不断地给合成化学注入新的动力,推动合成化学自身的发展,去实现自我超越和满足其他学科发展的要求或者促进其他学科的发展和进步.

7 展望

尽管理性合成经过3次飞跃式的发展,天然产物全合成似乎已经进入“没有合成不出来的分子”的时代,但对大自然的探索永无止境,具有极端复杂结构的天然产物分子的全合成依然极具挑战性,如Maitotoxin^[72]和Aconitine^[73]还有待合成化学家发展新的策略和方法来实现其人工合成.其次,理性合成在集群式合成获得结构多样性的天然或人工分子^[74,75]方面,与自然界在酶的作用下同时生产出一系列复杂多样化的化合物相比,还仍有很大的不足和提升空间,这对于创新药物研发具有非常重要的意义,也是未来有机合成化学研究领域亟待解决的问题.再次,我们应该清醒地认识到理性合成远没有达到Ideal Synthesis中对合成的经济性、绿色、规模化等的要求,化学家仍需要发展更多、更高效的合成方法学.

中国在合成化学领域基本与世界范围的前沿研究同步.除了我国20世纪60年代完成了结晶牛胰岛

素的人工合成,在天然产物分离、鉴定与全合成研究中,特别是近10年来取得了长足进展^[76].老一代的科学家为我们奠定了良好的发展基础,近年来随着改革开放的进程,一大批学者从海外带回了新的思维,老中青化学家正在创造中国新的理性合成化学的辉煌!

未来理性合成科学的发展究竟会是怎样的画面呢?目前虽然不能给出准确的答案,但从学科特色的角度看会不断自我激励、发展完善的同时,也会与其他各种学科领域交叉融合,在更大的舞台上获得发展的机会^[77].

从合成技术的层面,作者猜想能否发展出一种积木式的机器,将各种结构单元按照一定的规则进行组装并拼接出所有能够想象的目标分子去实现特定的功能,这也许是理性合成科学的终极目标吧.固相多肽合成和核酸的固相合成技术已经在某种意义上实现了这种模块式的合成.采用20种天然氨基酸,在多肽合成仪上以一定的程序化操作即可实现功能化多肽的合成制备.Gillis和Burke^[78]利用Suzuki偶联反应在硅胶微球上实现合成自动化过程,虽然这一方法还不能用来制备任意结构的分子,但却给我们提供了一个想象的空间.毕竟计算机和机器人技术正在飞速发展,深蓝战胜棋王以及AlphaGo的战绩让我们相信在将来能够利用计算机技术实现多步自动合成,这也许并不完全是白日梦.

参考文献

- 1 Kennedy D, Norman C. What don't we know? *Science*, 2005, 309: 78–102
- 2 Wöhler F. Ueber künstliche bildung des harnstoffs. *Ann Phys*, 1828, 88: 253–256
- 3 Willstätter R. Synthesen in der tropingruppe. I. Synthese des tropilidens. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1901, 317: 204–265
- 4 Willstätter R. III. Synthese des tropans und tropidins. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1901, 317: 307–374
- 5 Willstätter R. Umwandlung von tropidin in tropin. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1901, 34: 3163–3165
- 6 Komppa G. Die vollständige synthese der camphersäure und dehydrocamphersäure. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1903, 36: 4332–4335
- 7 Woodward R B, Doering W E. The total synthesis of quinine. *J Am Chem Soc*, 1945, 67: 860–874
- 8 Woodward R B, Cava M P, Ollis W D, et al. The total synthesis of strychnine. *J Am Chem Soc*, 1954, 76: 4749–4751
- 9 Woodward R B, Cava M P, Ollis W D, et al. The total synthesis of strychnine. *Tetrahedron*, 1963, 19: 247–288
- 10 Eschenmoser A, Wintner C E. Natural product synthesis and vitamin B12. *Science*, 1977, 196: 1410–1420
- 11 Corey E J, Cheng X M. *The Logic of Chemical Synthesis*. New York: Wiley, 1995
- 12 Corey E J. The Logic of chemical synthesis: Multistep synthesis of complex carbogenic molecules (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed*, 1991, 30: 455–465
- 13 Armstrong R W, Beau J M, Cheon S H, et al. Total synthesis of palytoxin carboxylic acid and palytoxin amide. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 7530–7533
- 14 Suh E M, Kishi Y. Synthesis of palytoxin from palytoxin carboxylic acid. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 11205–11206
- 15 Moore R E, Scheuer P J. Palytoxin: A new marine toxin from a coelenterate. *Science*, 1971, 172: 495–498
- 16 Moore R E, Bartolini G. Structure of palytoxin. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2491–2494
- 17 Cha J K, Christ W J, Finan J M, et al. Stereochemistry of palytoxin. Part 4. Complete structure. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 7369–7371
- 18 Service R F. Race for molecular summits. *Science*, 1999, 285: 184–187
- 19 MacMillan D W C. The advent and development of organocatalysis. *Nature*, 2008, 455: 304–308
- 20 Brückl T, Baxter R D, Ishihara Y, et al. Innate and guided C–H functionalization logic. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 826–839
- 21 Davies H M L, Morton D. Recent advances in C–H functionalization. *J Org Chem*, 2016, 81: 343–350
- 22 Trost B M. The atom economy: A search for synthetic efficiency. *Science*, 1991, 254: 1471–1477
- 23 Wender P A, Verma V A, Paxton T J, et al. Function-oriented synthesis, step economy, and drug design. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 40–49
- 24 Burns N Z, Baran P S, Hoffmann R W. Redox economy in organic synthesis. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 2854–2867
- 25 Wender P A, Miller B L. Synthesis at the molecular frontier. *Nature*, 2009, 460: 197–201
- 26 Trauner D. Finding function and form. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 411–413
- 27 Geist E, Kirschning A, Schmidt T. Sp^3 - sp^3 coupling reactions in the synthesis of natural products and biologically active molecules. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 441–448
- 28 Egger J, Carreira E M. Efficient synthesis strategies by application of transition metal-catalyzed carbene/nitrene insertions into C–H bonds. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 449–455
- 29 Herkommer D, Schmalzbauer B, Menche D. Sequential catalysis for stereoselective synthesis of complex polyketides. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 456–467
- 30 Kuranaga T, Sesoko Y, Inoue M. Cu-mediated Enamide formation in the total synthesis of complex peptide natural products. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 514–532
- 31 Kuttruff C A, Eastgate M D, Baran P S. Natural product synthesis in the age of scalability. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 419–432
- 32 Mulzer J. Trying to rationalize total synthesis. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 595–603
- 33 Zhang Y, Luo T, Yang Z. Strategic innovation in the total synthesis of complex natural products using gold catalysis. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 489–503
- 34 Robinson R. LXIII.—A synthesis of tropinone. *J Chem Soc Trans*, 1917, 111: 762–768
- 35 Medley J W, Movassaghi M. Robinson's landmark synthesis of tropinone. *Chem Commun*, 2013, 49: 10775–10777
- 36 Li S H, Wang J, Niu X M, et al. Maoecrystal V, cytotoxic diterpenoid with a novel C19 skeleton from *Isodon eriocalyx* (Dunn.) Hara. *Org Lett*, 2004, 6: 4327–4330
- 37 Peng F, Danishefsky S J. Total synthesis of (±)-Maoecrystal V. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 18860–18867
- 38 Gong J, Lin G, Sun W, et al. Total synthesis of (±)-Maoecrystal V. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 16745–16746
- 39 Lu P, Gu Z, Zakarian A. Total synthesis of Maoecrystal V: Early-stage C–H functionalization and lactone assembly by radical cyclization. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 14552–14555

- 40 Lu P, Mailyan A, Gu Z, et al. Enantioselective synthesis of (–)-Maoecrystal V by enantiodetermining C–H functionalization. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 17738–17749
- 41 Zheng C, Dubovyk I, Lazarski K E, et al. Enantioselective total synthesis of (–)-Maoecrystal V. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 17750–17756
- 42 Cernijenko A, Risgaard R, Baran P S. 11-step total synthesis of (–)-Maoecrystal V. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 9425–9428
- 43 Kawamura S, Chu H, Felding J, et al. Nineteen-step total synthesis of (+)-Phorbol. *Nature*, 2016, 532: 90–93
- 44 Wang H B, Wang X Y, Liu L P, et al. Tiglane diterpenoids from the Euphorbiaceae and Thymelaeaceae families. *Chem Rev*, 2015, 115: 2975–3011
- 45 Wender P A, Kogen H, Lee H Y, et al. Studies on tumor promoters. 8. The synthesis of phorbol. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 8957–8958
- 46 Wender P A, Lee H Y, Wilhelm R S, et al. Studies on tumor promoters. 7. The synthesis of a potentially general precursor of the tiglianes, daphnanes, and ingenanes. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 8954–8957
- 47 Wender P A, Rice K D, Schnute M E. The first formal asymmetric synthesis of phorbol. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 7897–7898
- 48 Wender P A, DeChristopher B A, Schrier A J E. Efficient synthetic access to a new family of highly potent bryostatin analogues via a prins-driven macrocyclization strategy. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 6658–6659
- 49 Uemura D, Takahashi K, Yamamoto T, et al. Norhalichondrin A: An antitumor polyether macrolide from a marine sponge. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 4796–4798
- 50 Hirata Y, Uemura D. Halichondrin—Antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl Chem*, 1986, 58: 701–710
- 51 Bai R, Paull K D, Herald C L, et al. Halichondrin B and Homohalichondrin B, marine natural products binding in the vinca domain of tubulin. Discovery of tubulin-based mechanism of action by analysis of differential cytotoxicity data. *J Biol Chem*, 1991, 266: 15882–15889
- 52 Aicher T D, Buszek K R, Fang F G, et al. Total synthesis of halichondrin B and norhalichondrin B. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 3162–3164
- 53 Towle M J, Salvato K A, Budrow J, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer activities of synthetic macrocyclic ketone analogues of Halichondrin B. *Cancer Res*, 2001, 61: 1013–1021
- 54 McBride A, Butler S K. Eribulin mesylate: A novel Halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm*, 2012, 69: 745–755
- 55 Seiple I B, Zhang Z, Jakubec P, et al. A platform for the discovery of new macrolide antibiotics. *Nature*, 2016, 533: 338–345
- 56 Sanger F, Thompson E O P, Kitai R. The amide groups of insulin. *Biochem J*, 1955, 59: 509–518
- 57 Gong Y T, Du Y C, Huang W D, et al. Total synthesis of crystalline insulin (in Chinese). *Kexue Tongbao*, 1965, 16: 941–945 [龚岳亭, 杜雨苍, 黄惟德, 等. 结晶牛胰岛素的全合成. *科学通报*, 1965, 16: 941–945]
- 58 Wieland T, Bokelmann E, Bauer L, et al. Über peptidsynthesen. 8. Bildung von s-haltigen peptiden durch intramolekulare wanderung von aminoacylresten. *Liebigs Ann Chem*, 1953, 583: 129–149
- 59 Dawson P E, Muir T W, Clark-Lewis I, et al. Synthesis of proteins by native chemical ligation. *Science*, 1994, 266: 776–779
- 60 Kemp D S, Buckler D R. Highly enantioselective amide ligation by prior thiol capture. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32: 3013–3016
- 61 Beligere G S, Dawson P E. Conformationally assisted protein ligation using C-terminal thioester peptides. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 6332–6333
- 62 Kohn M, Breinbauer R. The Staudinger ligation—A gift to chemical biology. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3106–3116
- 63 Liu L. Protein Ligation and Total Synthesis I. Switzerland: Springer International Publishing, 2015
- 64 Liu L. Protein Ligation and Total Synthesis II. Switzerland: Springer International Publishing, 2015
- 65 Nagorny P, Sane N, Fasching B, et al. Probing the frontiers of glycoprotein synthesis: The fully elaborated β -subunit of the human follicle-stimulating hormone. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 999–1003
- 66 Dietrich-Buchecker C O, Sauvage J P, Kintzinger J P. Une nouvelle famille de molécules: Les métallo-caténanes. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24: 5095–5098
- 67 Anelli P L, Spencer N, Stoddart J F. A molecular shuttle. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 5131–5133
- 68 Jiménez M C, Dietrich-Buchecker C, Sauvage J P. Towards synthetic molecular muscles: Contraction and stretching of a linear rotaxane dimer. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3284–3287
- 69 Koumura N, Zijlstra R W J, Delden R A V, et al. Light-driven monodirectional molecular rotor. *Nature*, 1999, 401: 152–155
- 70 Kudernac T, Ruangsapichat N, Parschau M, et al. Electrically driven directional motion of a four-wheeled molecule on a metal surface. *Nature*, 2011, 479: 208–211
- 71 Armaly A M, DePorre Y C, Groso E J, et al. Discovery of novel synthetic methodologies and reagents during natural product synthesis in the post-palytoxin era. *Chem Rev*, 2015, 115: 9232–9276

-
- 72 Nicolaou K C, Aversa R J. Maitotoxin: An inspiration for synthesis. *Isr J Chem*, 2011, 51: 359–377
- 73 Chan T Y. Aconitum alkaloid poisoning related to the culinary uses of aconite roots. *Toxins*, 2014, 6: 2605–2611
- 74 Wender P A, Loy B A, Schrier A J. Translating nature's library: The bryostatins and function-oriented synthesis. *Isr J Chem*, 2011, 51: 453–472
- 75 Nicolaou K C. Organic synthesis: The art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. *Proc R Soc A*, 2014, 470: 20130690
- 76 Chen J, Wang A, Huo H H, et al. Progress on the total synthesis of natural products in China: From 2006 to 2010. *Sci China Chem*, 2012, 55: 1175–1212
- 77 Ball P. Why synthesize? *Nature*, 2015, 528: 327–329
- 78 Gillis E P, Burke M D. A Simple and modular strategy for small molecule synthesis: Iterative Suzuki–Miyaura coupling of B-protected haloboronic acid building blocks. *J Am Chem Soc*, 2008, 129: 6716–6717

叶涛

1993 年在英国女王大学获得有机化学博士学位，随后在女王大学进行了一年的博士后研究工作，于 1998 年在 Wiley 公司出版专著一部。1994~1998 年获 ROPA fellowship，跟随诺丁汉大学的 Gerald Pattenden FRS 从事天然产物全合成研究工作。1998 年在香港大学组建独立的课题组，于 2001 年底转至香港理工大学，继续从事具有生物活性天然产物的全合成、化学生物学及创新药物的研究工作。于 2015 年 9 月全职加盟北京大学深圳研究生院，研究组目前在大环(内酯、脂肽)类天然产物全合成领域取得世界领先地位，先后完成 47 个天然产物的全合成，纠正 12 个天然产物的结构或立体化学。

Summary for “是否存在合理化学合成的极限?”

Are there limits to rational chemical synthesis?

XU ZhengShuang & YE Tao*

School of Chemical Biology and Biotechnology, Peking University Shenzhen Graduate School, Shenzhen 518055, China

* Corresponding author, E-mail: yet@pkusz.edu.cn

Chemical synthesis is the purposeful execution of one or more reactions to obtain a product, or several products, which could modify the existing molecular frameworks, or make a complex (often natural) molecule from simple reagents. There are several possible reasons to make complex molecules by total chemical synthesis. A century ago the aim was often to identify a molecular structure. With the advent of routine X-ray crystallography and high-field FT NMR in the late 1960s, total chemical synthesis served as a necessary structural confirmation became much less compelling. Another reason that chemists synthesized natural products was because of their useful properties. In some cases, molecules could be cheaper to make from scratch than to obtain from nature source. The history of chemistry is essentially the history of finding out the structure of molecules and of developing new and efficient methods of making them. Putting these molecules to new uses is what underpins our modern world, but it was really a secondary goal for most of chemistry's history. Great synthetic chemists of the mid-to-late twentieth century are revered not so much for what they made but for how they made it. Synthesis cultivates an understanding of the basic principles of chemistry: how and why reactions occur, the relationships between molecular shape and function, and so on. Today, synthetic chemists still need to pursue “ideality” in the way molecules are synthesized, and total synthesis should be able to provide large quantities of complex natural products with a minimum amount of labor and material expense. In future years, the emphasis of synthetic chemistry, also natural product synthesis, will shift from delivering structures to delivering functions. Natural products will continue to serve a central role in the discovery and development of pharmaceutical agents as well as the elucidation of new biological targets of therapeutic relevance. Synthetic chemists are in a unique position to define those very important molecules that we want, which allow us to access to non-natural derivatives that may offer superior biological and physical properties in comparison to the natural material. The research in natural products synthesis has indeed been the impetus for many fundamental discoveries and could also motivate future research in chemistry and biology.

rational chemical synthesis, total synthesis, idea synthesis, natural products, drug discovery

doi: 10.1360/N972017-00477