采用重水为氘源的电化学氘化反应研究

廉菲 徐坤*

(北京工业大学生命科学与化学学院 北京 100124)

Chemical-Reductant-Free Electrochemical Deuteration Reaction Using Deuterium Oxide

Lian, Fei Xu, Kun*

(College of Life Science and Chemistry, Beijing University of Technology, Beijing 100124)

有机分子中的氢原子被氘取代往往可以带来额外的特性和功能。例如 α -氘代氨基酸作为一种高效的蛋白质标记,已被应用于核磁共振(NMR)、氢氘交换质谱(HDX-MS)、X 射线晶体学和拉曼散射显微学中。此外,氘代的氨基酸与天然氨基酸仅有微小的差异,但可为某些药物分子提供增强的代谢特性^[1]。因此,建立高效、便捷的氘化反应方法学具有重要的研究意义。近年来,多种新颖的氘化反应方法学被报道出来,常采用的氘代试剂有氘气、氘代二甲亚砜、氘代乙醇、氘代乙腈和氘代苯等^[2]。由于重水是最容易获得的氘源,因此直接使用重水进行氘化反应,具有经济绿色的优势。尽管一些反应方法学能够实现有机分子与重水的直接氘化反应,但是需要使用外部还原剂作为电子给体,例如 Mg、SmI₂、Zn、Mn 或不锈钢 304 等(Scheme 1, a)^[3]。此外,由于水是氢物种的稳定存储体,如果要利用重水中的氘则需要大量的能量输入。因此,该类反应需要一个高能量的还原剂来促使反应的进行,这将导致碱性副产物的生成和较差的官能团容忍性。鉴于上述局限性,在无外加还原试剂的条件下,直接利用 D₂O 作为氘源进行氘化反应是一项具有重要意义,但充满挑战性的工作。

有机电合成利用洁净的电子作为氧化还原试剂,其作为一种绿色高效的合成手段得到了有机科研工作者的关注^[4]。受到电化学还原反应的启发,程旭课题组^[5]发展了一种新型高效的电化学氘化反应方法学(Scheme 1, b)。该反应以廉价的重水作为氘源,在无需外加还原试剂的条件下即可实现 α,β -不饱和羰基化合物的氘代反应,且反应具有较好的反应收率、较高的氘代率和较广的底物适用范围。

(a) Reported protocols: high-energy-reductant driven deuteration

(b) Electrochemical-oxygen-evolution-driven deuteration

图式 1 以重水作为氘源的氘化反应

Scheme 1 Deuteration with D₂O as the deuterium source

首先,作者选用末端带有环氧化物的 α,β -不饱和羰基化合物 **1a** 作为模型底物,和 D₂O 进行氘化反应研究(Scheme 2)。经过一系列反应条件优化,作者发现,当使用 *n*-Bu₄NBF₄ 作为电解质,石墨毡(GF)作为阳极和阴极, *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂时, **1a** 被氘化为饱和酯 **2a** 的产率最高可达到 71%,且 α 和 β 位置的氘

图式 2 α,β -不饱和羰基化合物的电化学氘代反应Scheme 2 Electrochemical deuteration of α,β -unsaturated carbonyl compounds using D₂O as deuterium source

* Corresponding author. E-mail: kunxu@bjut.edu.cn. Published online September 3, 2020.

代率分别为 95% 和 97%。如果采用 Pt 阴极, 则反应的转化率和氘代率都会显著下降。值得注意的是, 在反应过程中环氧结构仍然完整保持。

进一步研究发现, 该电化学氘代反应方法学具有很广的底物适用范围。在最优的反应条件下, 多种烯炔和炔炔化合物都能顺利地进行反应, 而且具有很高的氘化率 (Scheme 3)。更为重要的是, 多种含有肉桂酸酯结

图式 3 电化学氘化反应代表性底物

Scheme 3 Representative examples of electrochemical deuteration reaction

构的天然产物都可以在该条件下进行电化学氘代反应。此外, 作者对氘代的羧酸产物进行了一系列的衍生化合, 获取了多种氘代的官能化合物 (例如硼烷、炔炔、叠氮化物、烷基苯并噻唑和烷基咖啡因等)。值得注意的是, 在所有这些衍生化反应中, 没有观察到氘的损失。

最后, 作者通过机理研究发现阳极析出的氧气对反应起到至关重要的作用。一方面, 氧气的析出可以避免外加还原试剂的使用; 另一方面, 氧气的析出可以调控反应的 pH 值, 使其一直保持在中性范围。

综上, 程旭课题组创造性地发展了一种重水作为氘源的电化学氘化反应新方法, 反应具有较高的收率、氘化率和较好的官能团容忍性。由于该方法只需使用廉价的石墨毡作为电极, 且反应在室温下即可顺利进行, 因此和以往报道的还原剂介导的氘代反应相比, 该方法具有经济绿色的显著优势。此外, 该反应可以放大到 15 g 规模, 一些重要的药物分子都可以利用该方法进行高效率的氘代, 这进一步例证了该电化学氘化反应新方法的实用性。

References

- [1] Claydon, A. J.; Thom, M. D.; Hurst, J. L.; Beynon, R. J. *Proteomics* **2012**, *12*, 1194.
- [2] Wang, Y.; Huang, Z.; Leng, X.; Zhu, H.; Liu, G.; Huang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4417.
- [3] (a) Zhang, M.; Yuan, X.-A.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 312.
(b) Zhao, C.-Q.; Chen, Y.-G.; Qiu, H.; Wei, L.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1412.
- [4] (a) Jiang, Y.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485.
(b) Sauer, G. S.; Lin, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5175.
- [5] Liu, X.; Liu, R.; Qiu, J.; Cheng, X.; Li, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *59*, 13962.

(Zhao, C.)