

光氧化还原与 Brønsted 酸协同催化合成手性非天然 α -氨基酸

张洪浩 俞寿云*

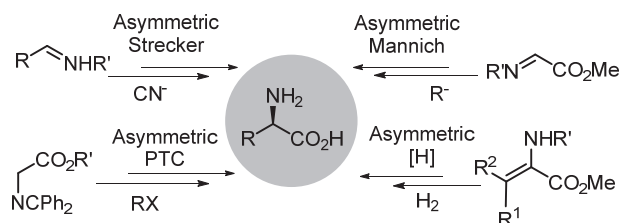
(南京大学化学化工学院 生命分析化学国家重点实验室 南京 210023)

Synthesis of Chiral Unnatural α -Amino Acids Enabled by Photoredox/Brønsted Acid Cocatalysis

Zhang, Hong-Hao Yu, Shouyun*

(State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023)

手性非天然 α -氨基酸是一类重要的有机化合物, 广泛存在于天然产物和生物活性分子中^[1], 同时也被作为手性砌块广泛应用于合成许多具有生理活性的多肽和手性药物分子^[2]. 手性非天然 α -氨基酸高效地构建一直是有机化学领域研究的热点之一^[3]. 目前, 通过离子型反应来合成手性 α -氨基酸已经取得较大的进展, 比如, 不对称 Strecker 反应, 不对称 Mannich 反应, 烯胺的不对称氢化反应, 以及手性相转移催化的甘氨酸衍生物的不对称烷基化反应等(Scheme 1). 自由基型反应在该领域进展相对缓慢.

图式 1 催化不对称离子型反应合成手性 α -氨基酸

Scheme 1 Catalytic asymmetric synthesis of α -amino acids via a two-electron mechanism

近年来, 可见光促进的光氧化还原催化引起了化学家的重视, 逐渐发展成为一种重要的合成工具^[4]. 可见光氧化还原催化可以利用绿色清洁的光能在较为温和的条件下产生自由基或者自由基离子等高反应活性的中间体, 从而实现传统离子型反应难以实现的转化. 但由于这些中间体具有较高的反应活性, 使得反应的选择性特别是立体选择性成为可见光氧化还原催化反应中的难点. 目前通过光敏剂与手性催化剂协同催化是实现

该类反应立体化学控制的通用策略^[5].

武汉大学化学与分子科学学院王春江课题组^[6]在前期协同催化研究工作的基础上, 利用可见光氧化还原与手性 Brønsted 酸协同催化策略, 以简单易得的消旋 α -溴代酮为烷基源, 实现了 *N*-芳基甘氨酸酯的自由基型不对称烷基化反应^[7]. 该反应通过手性磷酸控制自由基加成的立体选择性, 一步构建两个连续手性中心, 高对映选择性和非对映选择性地合成了一系列手性 α -氨基酸衍生物.

作者选用 2-溴苯丙酮和 *N*-苯基甘氨酸甲酯作为模板底物对该反应进行研究. 经过对手性磷酸、光敏剂和溶剂等一系列条件筛选, 确定了最优条件. 控制实验表明光照和光敏剂均为该反应的必要条件. 值得一提的是, 该反应在不加手性磷酸的条件下也能顺利进行, 能以 62% 的收率获得目标产物. 这一现象表明抑制背景反应也是该反应的一大挑战. 在最优的反应条件下, 作者对反应底物的适用性进行了考察. 多种不同取代的 *N*-芳基甘氨酸酯与 α -溴代酮都能很好地用于该反应, 以较高收率、优秀对映选择性和高非对映选择性获得一系列非天然 α -氨基酸酯类化合物. 值得一提的是, 当使用 α -溴- α -氟代芳基酮和 α -溴- α -烷基芳基酮作为烷基自由基前体时, 分别得到含氟代季碳和全碳季碳手性中心的非天然 α -氨基酸衍生物(Scheme 2a).

有趣的是, 作者观察到产物的 *ee* 值与手性磷酸的 *ee* 值之间呈显著的正非线性效应. 进一步研究表明, 消旋磷酸在反应体系中较差的溶解性导致了这一“手性放大”现象. 为了进一步了解反应机理, 作者进行了一系

* Corresponding author. E-mail: yushouyun@nju.edu.cn. Published online February 27, 2021.

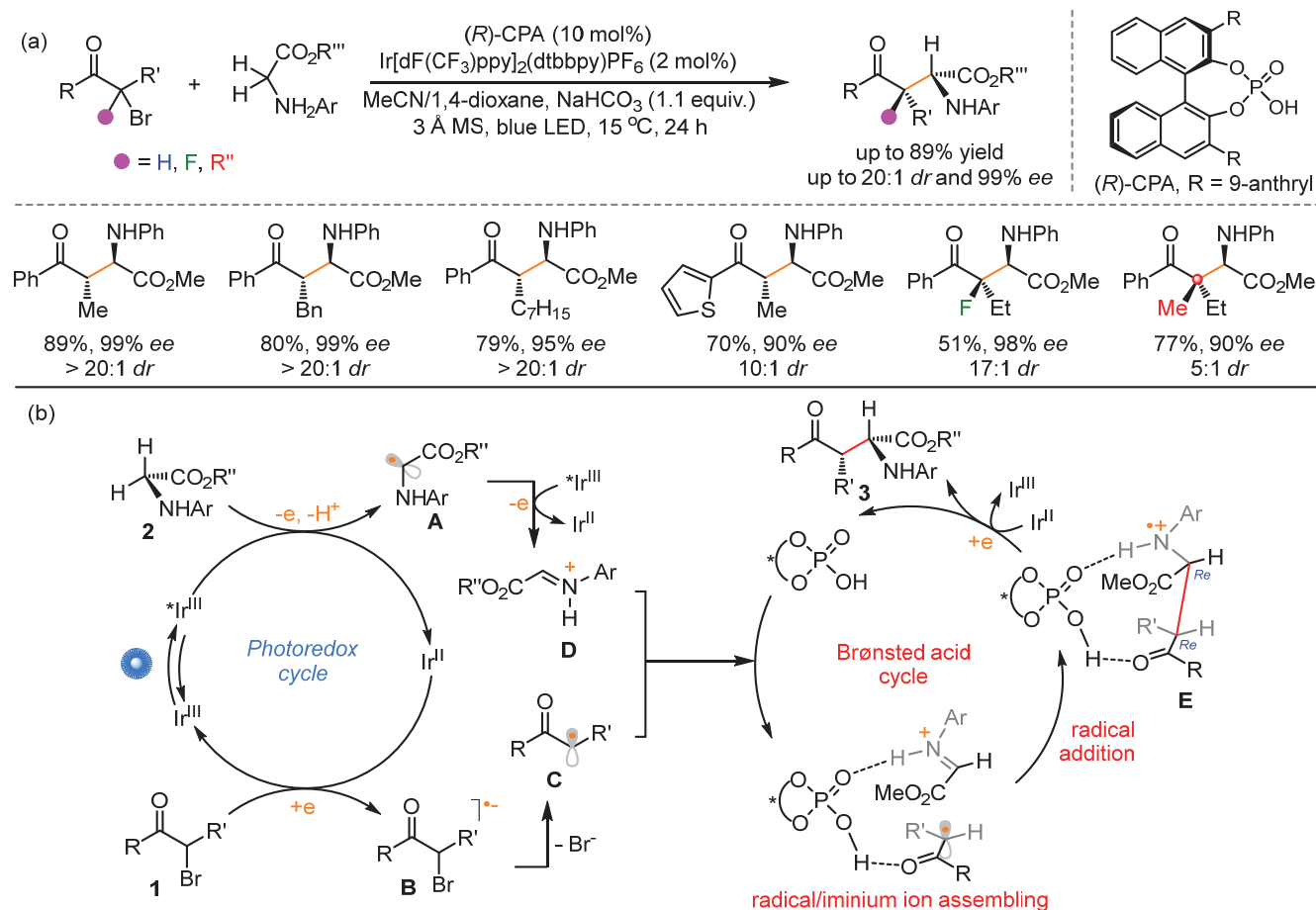


图2 可见光氧化还原与 Brønsted 酸协同催化合成手性非天然 α -氨基酸及可能机理

Figure 2 Synthesis of chiral α -amino acids enabled by photoredox/Brønsted acid cocatalysis and proposed mechanism

列机理实验。荧光淬灭实验表明该反应的光催化循环为还原淬灭循环。通过自由基捕获实验, 获得了烷基自由基被捕获的产物。在反应体系中还观测到了烷基自由基自身二聚的产物和亚胺。同时, 也进一步排除了该反应经过离子型 Mannich 反应过程的可能性。基于这些实验结果以及前人的相关工作, 推断该反应是通过手性磷酸控制的烷基自由基对亚胺加成来实现的(Scheme 2b)。

综上所述, 王春江课题组利用可见光氧化还原与手性磷酸协同催化的策略, 成功完成了 *N*-芳基甘氨酸酯与消旋 α -溴代酮的自由基加成反应, 通过手性磷酸控制构建新的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键, 实现了手性非天然 α -氨基酸衍生物的不对称合成。该反应条件温和, 选择性好, 底物适用范围广。同时作者进行了详细的机理研究, 提

出了合理的反应机理。

References

- [1] Hughes, A. B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Analysis and Function of Amino Acids and Peptides*, Wiley, Hoboken, 2013.
- [2] Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, Wiley, New York, 1987.
- [3] Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* 2007, 107, 4584.
- [4] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* 2013, 113, 5322.
- [5] Brimiouille, R.; Lenhart, D.; Maturi, M. M.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, 54, 3872.
- [6] Wei, L.; Chang, X.; Wang, C.-J. *Acc. Chem. Res.* 2020, 53, 1084.
- [7] Che, C.; Li, Y.-N.; Cheng, X.; Lu, Y.-N.; Wang, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2021, 60, 4698.

(Lu, Y.)