

可见光诱导 α -氨基酸衍生物脱羧偶联反应研究进展

胡家榆 祝志强* 谢宗波 乐长高*

(东华理工大学化学生物与材料科学学院 江西省合成化学重点实验室 南昌 330013)

摘要 氨基酸是一类来源丰富、廉价易得并且绿色环保的生物原料,可用于合成高附加值生物活性分子、药物和功能材料等,还可作为有机催化剂或金属配体用于不对称合成转化。可见光是绿色清洁的可再生资源,具有丰富易得、环境友好和应用潜力巨大等优点,其催化的反应条件温和且化学选择性好。利用可见光催化 α -氨基酸衍生物脱羧偶联构建种类丰富的含氮化合物是一种极具吸引力的合成策略。综述了近年来光催化 α -氨基酸衍生物脱羧偶联反应的研究进展。

关键词 可见光; 氨基酸衍生物; 脱羧偶联; 自由基; 官能化

Recent Advances in Visible-Light-Induced Decarboxylative Coupling Reactions of α -Amino Acid Derivatives

Hu, Jiayu Zhu, Zhiqiang* Xie, Zongbo Le, Zhanggao*

(Jiangxi Province Key Laboratory of Synthetic Chemistry, Biology and Material Science School of Chemistry, East China University of Technology, Nanchang 330013)

Abstract Amino acids are an important class of biomass raw materials, which are widely used as starting materials to synthesize bioactive molecules, drugs and functional materials, and are also useful as organic catalysts or metal ligands for asymmetric synthesis. Visible-light-induced organic transformation has attracted enormous interest due to its intrinsic characteristics of sustainability and green chemistry. The use of visible-light to promote decarboxylative coupling of α -amino acids to construct various nitrogen-containing compounds has been considered as an attractive synthetic strategy. This review highlights the recent progress in photocatalytic decarboxylative coupling reactions of α -amino acid derivatives with various partners.

Keywords visible-light; amino acid derivatives; decarboxylative coupling; radical; functionalization

氨基酸是一类重要的生物原料,在有机合成、生物医学和功能有机材料领域都有着广泛的应用,在人类生活中扮演着极其重要的角色^[1]。自然界存在的氨基酸主要是 α -氨基酸,其作为有效的合成砌块在构建功能有机分子和药物中具有重要的应用价值^[2],还可被用作手性催化剂和配体等应用于有机合成^[3]。然而,这类化合物的经典有机反应通常是其杂原子参与的官能团转化。 α -氨基酸含有氨基和羧基,脱掉氨基得到羧酸,脱羧基则可制备胺类化合物^[4]。

近年来,脱羧偶联反应逐渐发展成为有机合成中构建新化学键的一种强大有效的手段^[5]。与通常需要昂贵和对空气敏感的有机金属试剂的传统偶联反应不同,脱

羧偶联反应采用廉价易得的羧酸为起始原料^[6],反应操作简单,成本低廉,经济节约。最近几年, α -氨基酸的脱羧偶联反应受到研究者们广泛关注^[7]。 α -氨基酸作为重要的有机合成砌块,具有商业易得、绿色无毒、对空气和湿度稳定等优势^[8]。此外,氨基酸通过脱羧偶联反应可原位释放二氧化碳生成氨基自由基或亚胺活性中间体,进而与各种偶联试剂高效、高选择性交叉偶联,构建种类丰富的含氮有机化合物^[9]。可见光是绿色清洁并且丰富易得的可再生资源,其催化的反应条件温和且化学选择性和官能团兼容性好^[10]。利用可见光促进 α -氨基酸衍生物脱羧偶联制备各种含氮化合物是一种极具吸引力的合成策略。基于以上,本文综述了近年来 α -

* Corresponding authors. E-mail: zhuzq@ecut.edu.cn; zhgle@ecut.edu.cn

Received October 14, 2021; revised November 25, 2021; published online December 15, 2021.

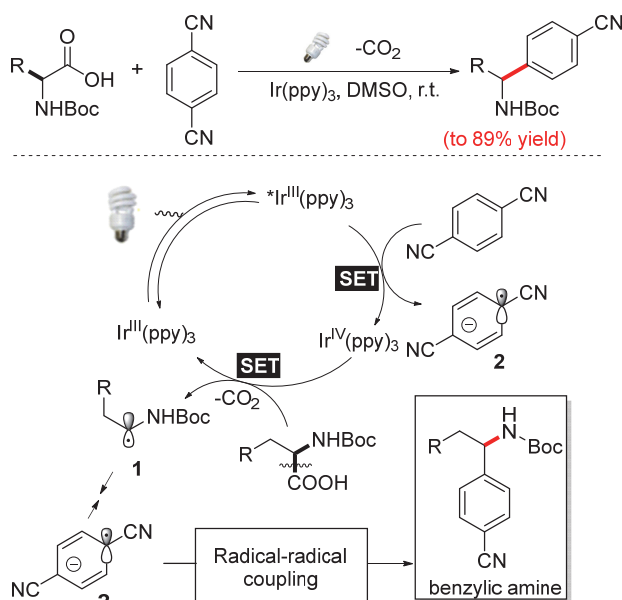
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21602027, 11765002), and the Key Project of Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No. 2021ACB203001).

国家自然科学基金(Nos. 21602027, 11765002)和江西省自然科学基金重点(No. 2021ACB203001)资助项目。

氨基酸衍生物脱羧偶联反应的研究进展, 包括可见光催化、可见光与过渡金属共催化以及可见光与布朗斯特酸共催化三类。

1 可见光催化

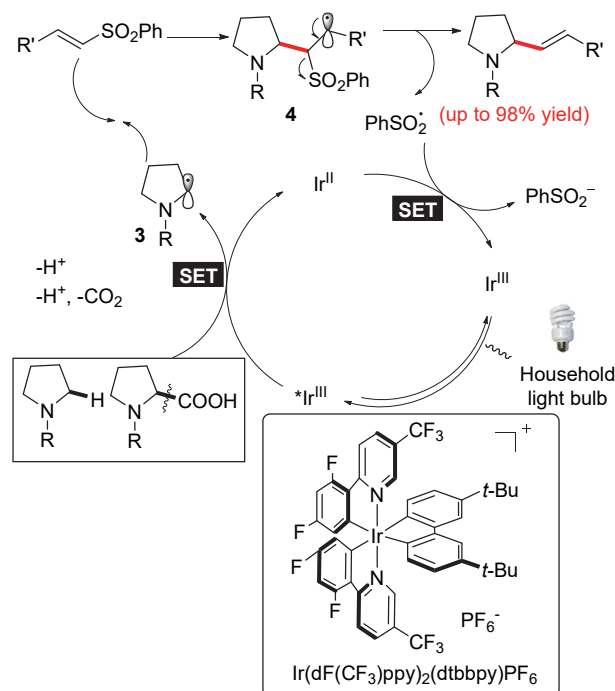
2014 年, MacMillan 课题组^[11]报道了可见光催化 α -氨基酸与 1,4-二氰基苯脱羧偶联反应(Scheme 1)。采用 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 在白光下催化 α -氨基酸脱羧形成的 α -氨基自由基与 1,4-二氰基苯偶联, 制备一系列芳基化胺类化合物。在该反应中, Ir^{III} 催化剂经可见光照射形成激发态 $^*\text{Ir}^{\text{III}}$, 随后与 1,4-二氰基苯通过单电子转移, 将 4-氰吡啶还原成相应的芳基阴离子自由基, 与此同时, 激发态 $^*\text{Ir}^{\text{III}}$ 被氧化成 Ir^{IV} 。然后 α -氨基酸与 Ir^{IV} 作用形成 α -氨基自由基 **1**。最后自由基阴离子 **2** 与 α -氨基自由基 **1** 经 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^2$ 自由基偶联生成芳基化的胺类化合物。这项开创性的工作为光催化 α -氨基酸类化合物的脱羧偶联提供了重要参考。



图式 1 可见光诱导 α -氨基酸脱羧芳基化

Scheme 1 Visible-light-induced decarboxylative arylation of α -amino acids

在此基础上, 他们^[12]发展了光催化 α -氨基酸与烯基磺的脱羧偶联反应, 合成得到种类繁多的烯丙基胺类化合物。反应可能的机理如 Scheme 2: 可见光照射下, 激发态 $^*\text{Ir}^{\text{III}}$ ($\text{Ir}=\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$) 与 α -氨基酸脱质子形成的羧酸盐作用产生 α -氨基自由基, 随后 α -氨基自由基 **3** 与烯基磺反应生成 β -磺酰基自由基 **4**, 紧接着消除亚磺酰基自由基后生成烯丙基胺。然后 Ir^{II} 通过还原亚磺基自由基来完成光催化循环。该反应具有良好的区域选择性和收率, 可用于制备一系列多样化的烯丙基胺类化合物。

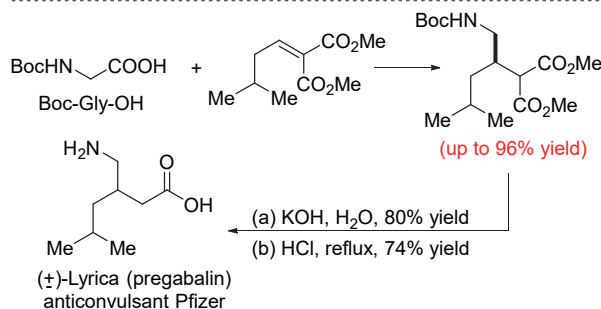
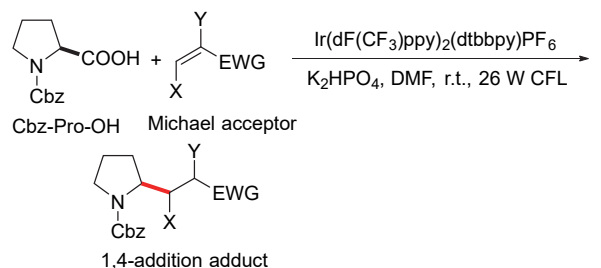
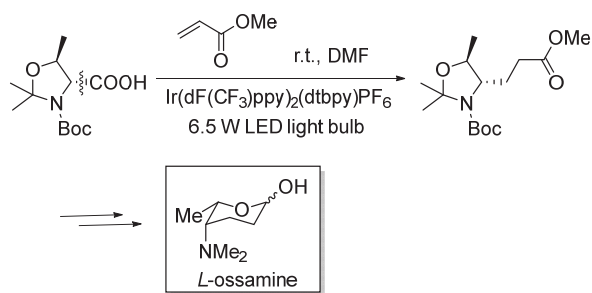


图式 2 光催化 α -氨基酸与烯基磺脱羧偶联

Scheme 2 Photocatalytic decarboxylative coupling of α -amino acids with alkenyl sulfones

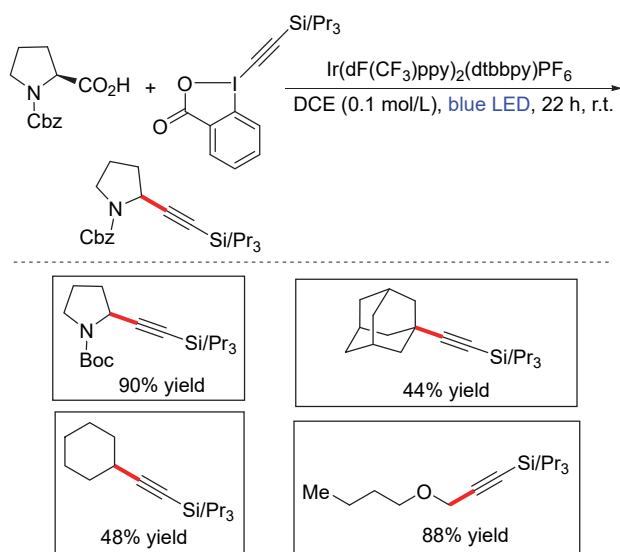
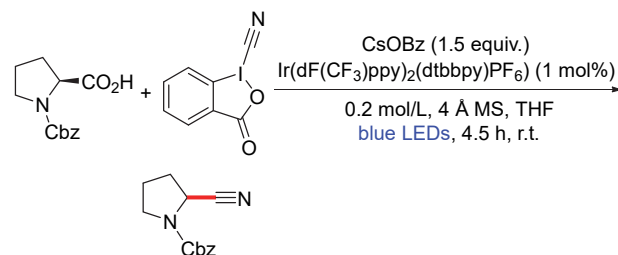
自由基对不饱和键加成是构建天然产物和药物等复杂有机分子的重要方法。2014 年, MacMillan 研究团队^[13]报道了光催化 α -氨基酸与烯烃衍生物的共轭加成反应(Scheme 3)。该方法具有广泛的底物范围, 适用于各种羧酸和迈克尔受体。值得注意的是, 氨基酸及其衍生的二肽、多肽等都能以优异的产率得到相应的偶联产物。该方法可应用于外消旋普瑞巴林的合成, 仅通过水解、酸化等三步即可简便制备得到。随后, Fujimoto 课题组^[14]以苏氨酸为起始原料, 利用光催化氨基酸脱羧偶联方法作为关键步骤, 实现了左旋肌胺的全合成(Scheme 4)。相较于以往的合成方法, 该方案极大地简化了反应路线, 提高了合成效率。

2015 年, Waser 课题组^[15]报道了室温下可见光催化 α -氨基酸脱羧炔基化反应(Scheme 5)。该方法反应底物广泛, 涉及各种 α -含氧酸和简单的脂肪族羧酸, 一系列甲硅烷基、芳基和烷基取代的炔烃也能很好地完成相应转化, 直接脱羧 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp})$ 交叉偶联制备炔基化产物, 并且容易实现后续功能化。不久之后, 他们^[16]在可见光催化脱羧炔基化的基础上, 发展了脱羧氰化反应(Scheme 6)。利用天然和非天然 α -氨基酸、 α -含氧酸构建了多种腈类化合物。当 α -取代的 α -氨基酸、短肽以及药物前体作为反应底物时, 氰化反应也能顺利进行。相较于炔基化的直接自由基加成, 通过氰基苯并噁酮(CBX)氧化成碳正离子和氰化物加成更有利于氰化。

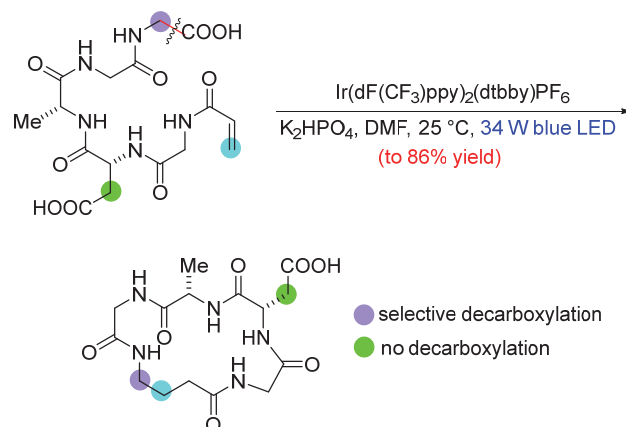
图式 3 光催化 α -氨基酸与烯烃衍生物共轭加成Scheme 3 Photocatalytic conjugate addition of α -amino acids with alkene derivatives

图式 4 光促进左旋肌胺合成

Scheme 4 Synthesis of L-ossamine by photocatalysis

图式 5 光催化 α -氨基酸脱羧烷基化Scheme 5 Photocatalytic decarboxylative alkylation of α -amino acids图式 6 光催化 α -氨基酸脱羧氰化Scheme 6 Photocatalytic decarboxylative cyanation of α -amino acids

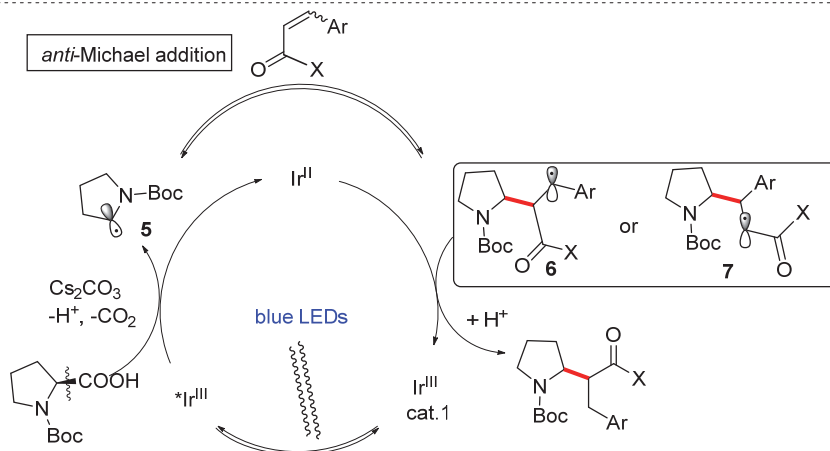
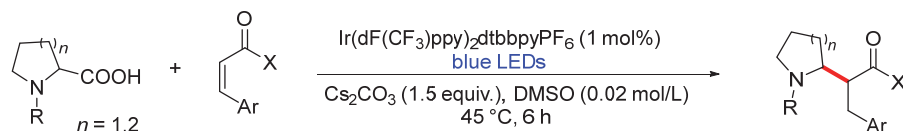
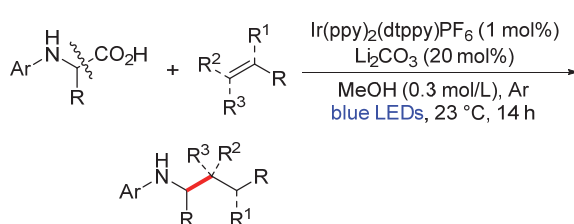
2016 年, MacMillan 课题组^[17]报道了氮端 Michael 受体-肽的分子内脱羧环化反应(Scheme 7). 该合成方法能够有效地制备环肽, 并且可兼容天然氨基酸和非蛋白源性氨基酸. 值得注意的是, 他们利用该方法实现了线性前体范围从 3 到 15 个氨基酸的有效环化, 并且可用于 COR-005(一种生长抑素类似物)的合成.



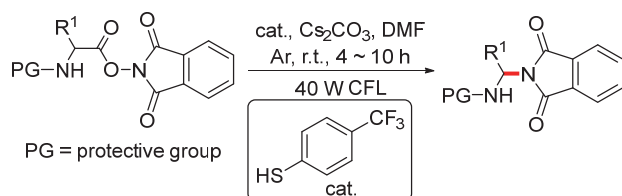
图式 7 多肽分子内脱羧偶联

Scheme 7 Intramolecular decarboxylative coupling of peptides

Sparling 课题组^[18]报道了光氧化还原催化羧酸与活化烯烃的脱羧自由基加成反应. 通过在烯烃 β 位引入稳定自由基的基团, 实现了区域选择性的反迈克尔加成(Scheme 8). 在该反应中, 光催化氨基酸脱羧形成 α -氨基烷基自由基 **5**, 随后对 α,β -不饱和羰基化合物加成得到两个区域异构体 **6** 或 **7**. 由于苄基自由基相对更加稳定, 所以优先生成中间体 **6**, 然后通过单电子还原和质子化得到最终产物加成产物, 并使基态 $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 催化剂再生, 从而完成光催化循环. 该方法适用于一系列羧酸和烯烃, 而且可用于抗心律失常药物恩卡因的两步合成. 不久之后, Rueping 课题组^[19]发展了光催化 α -氨基酸与 α,β -不饱和羰基化合物的脱羧偶联反应. 在铱光催化剂存在下, 可见光促进 α -氨基酸产生 α -氨基烷基自由基, 随后与 α,β -不饱和羰基化合物发生自由基加成(Scheme 9).

图式 8 光催化 α -氨基酸与 α,β -不饱和羰基化合物脱羧偶联Scheme 8 Photocatalytic decarboxylative coupling of α -amino acids with α,β -unsaturated carbonyl compounds图式 9 光催化 α -氨基酸与活化烯烃脱羧自由基加成Scheme 9 Photocatalytic decarboxylative radical addition of α -amino acids with activated alkenes

付华等^[20]报道了 *N*-(乙酰氧基)邻苯二甲酰亚胺的可见光光氧化还原脱羧偶联(Scheme 10), 该策略无需添加光催化剂, 苯硫酚作有机催化剂促进分子内胺化/分子间 C—C 键偶联。后来, 他们^[21]利用光催化实现了 *N*-取代 α -氨基酸与偕二氟烯烃的脱羧单氟烯基化反应(Scheme 11). α -氨基单氟烯基产物是药物化学和材料科学领域极为有用的结构单元。

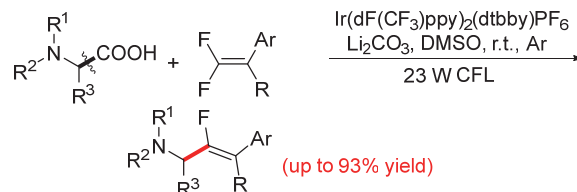


图式 10 光促进活性氨基酸酯分子内脱羧胺化

Scheme 10 Light-promoted intramolecular decarboxylative amination of activated α -amino acid esters

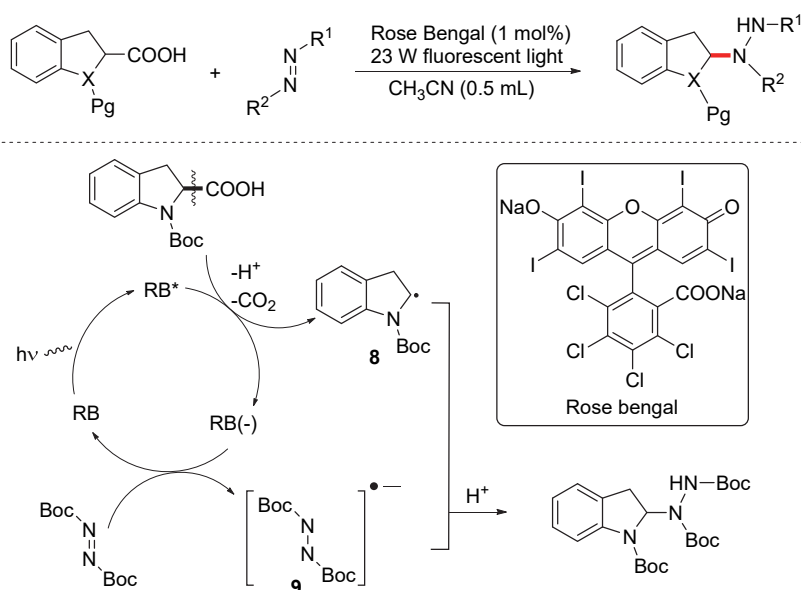
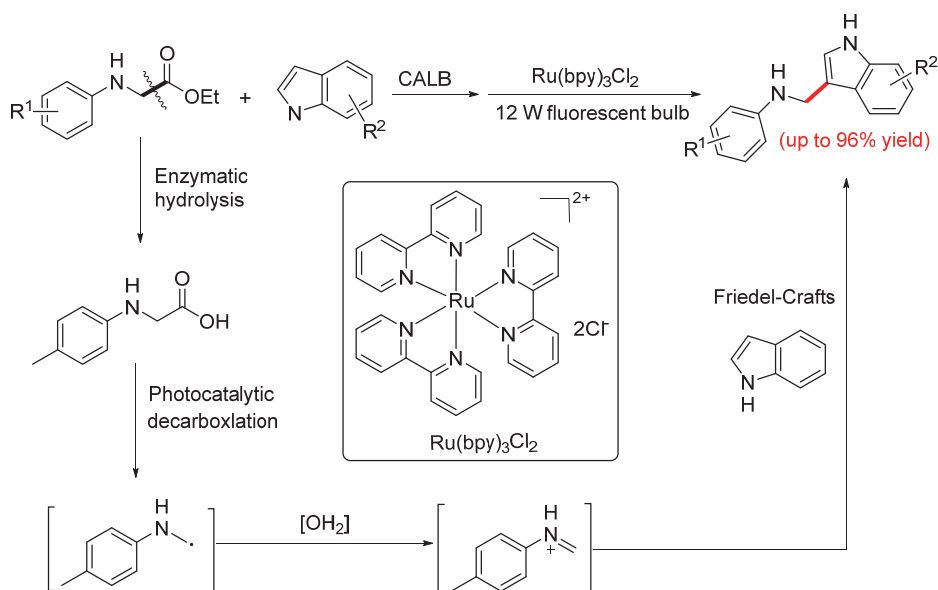
何延红和官智等^[22]报道了可见光介导 *N*-取代吡啶-2-羧酸和偶氮二羧酸酯的脱羧胺化反应(Scheme 12).

以有机染料 Rose-Bengal 为光敏剂, 在吡啶 C-2

图式 11 光催化 α -氨基酸与偕二氟烯烃脱羧单氟烯基化Scheme 11 Visible light photocatalytic decarboxylative mono-fluoroalkenylation of α -amino acids with gem-difluoroalkenes

位脱羧胺化, 有效构筑 C—N 键。实验研究表明, 光催化剂孟加拉玫瑰红(RB)在可见光照射下产生激发态 RB*, 随后 *N*-Boc-吡啶-2-羧酸单电子氧化产生还原性的 RB(一)和 α -氨基自由基 8, 并释放 CO₂。然后 RB(一)还原偶氮二羧酸酯得到自由基阴离子 9。自由基阴离子 9 再与 8 偶联后经质子化生成 α -胺化产物。该反应条件温和, 副产物少, 底物使用范围广, 可扩展到其他含 α -氧原子以及 *N*-Boc-四氢异喹啉羧酸的环状体系。值得注意的是, 该反应的收率受氨基酸氮原子上基团的影响较为明显。

氨基酸酯广泛存在于药物和功能材料中, 通过酶催化水解生成氨基酸, 然后在光催化下脱羧构建新化学键是一类合成功能有机分子的有效方法。官智课题组^[23]发展了一种可见光和酶共催化吡啶氨基化反应的方法(Scheme 13)。该方案采用光和酶共催化, 可见光诱导脱羧以及随后的 α -氨基自由基氧化, 形成的亚胺离子与吡啶发生 Friedel-Crafts 反应。在良好的底物范围内, α -氨基化产物的收率高达 96%。之后, 他们^[24]采用可见光和酶接力催化实现了一锅合成 1,3-噁嗪化合物的新方

图式 12 可见光介导 α -氨基酸脱羧胺化Scheme 12 Visible light-mediated decarboxylative amination of α -amino acids

图式 13 可见光与酶促进氨烷基化

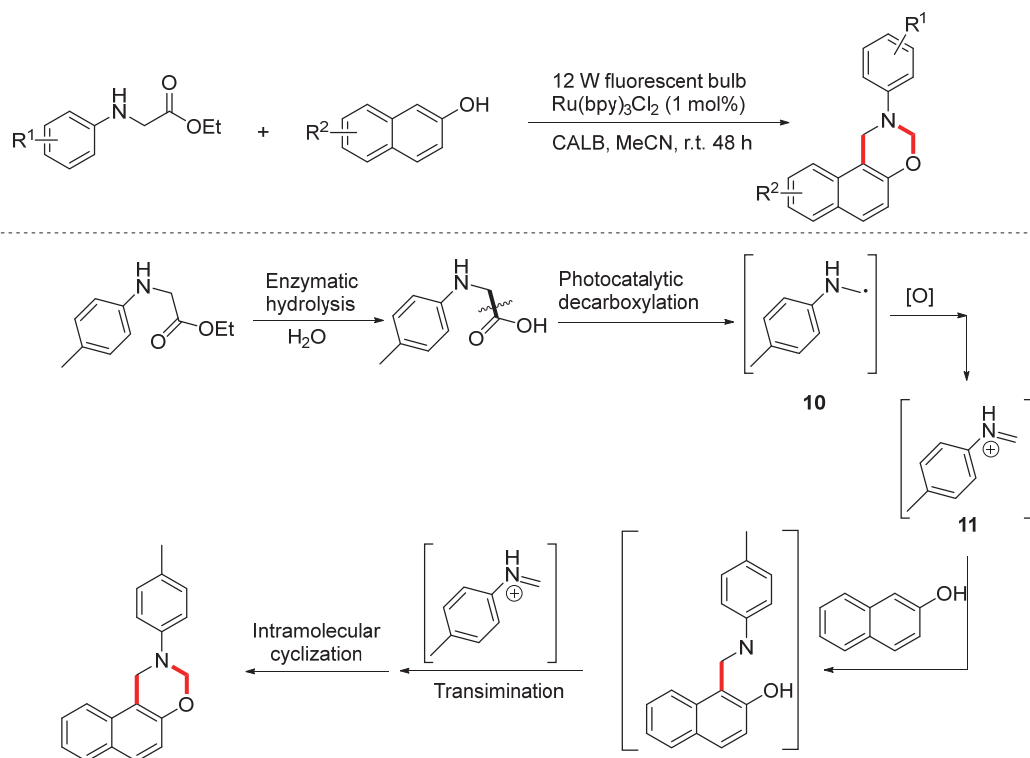
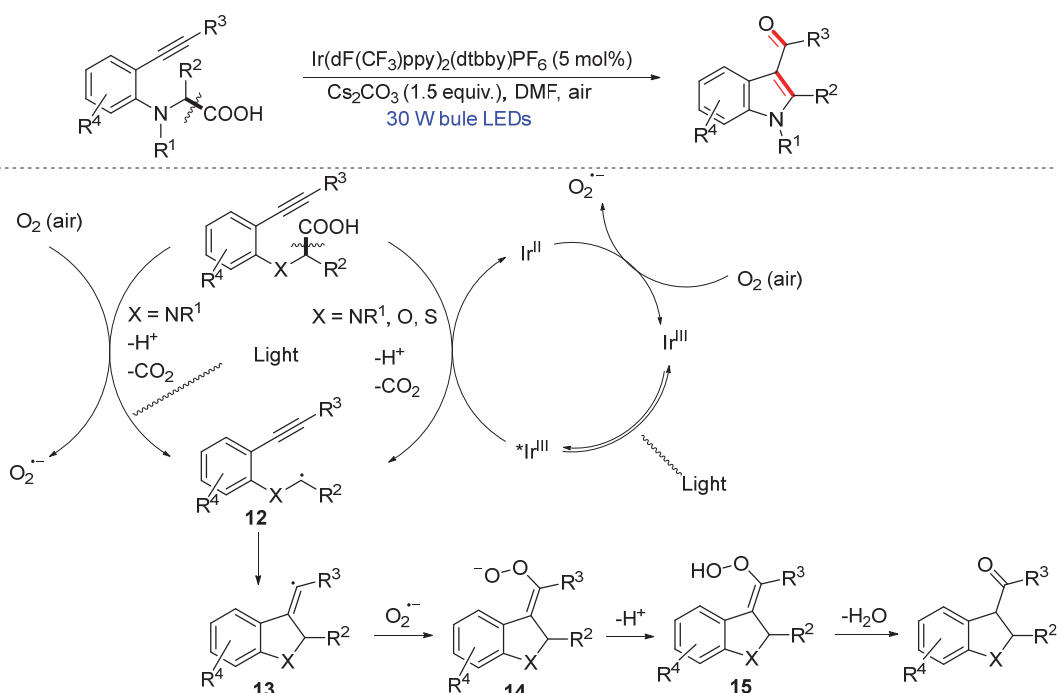
Scheme 13 Visible-light and enzymatic aminoalkylation

法(Scheme 14). 该方法涉及氨基酸酯的酶解和光催化脱羧、 α -氨基酸自由基 **10** 氧化为亚胺中间体 **11**、Mannich 反应和分子内环化等转化过程. 该方案为 1,3-噁嗪衍生物的合成提供了一种新的方法, 进一步证明了光和酶在共催化反应中的良好兼容性.

2017 年, 夏吾炯课题组^[25]报道了光氧化还原催化分子内脱羧环化反应(Scheme 15). 与以往报道的方法相比, 该方案能够在较为简便的反应条件下制备多种 3-酰基吡啶化物. 作者提出的反应机理认为, 在可见光照下, 光催化剂 Ir^{III} 被激发, 然后被氨基酸还原形成 Ir^{II}

再生光催化剂. 使用邻炔基 α -氨基酸可以在可见光和光敏剂作用下直接还原猝灭, 生成自由基中间体 **12**. 在与 C—C 叁键发生分子内加成后, 所得自由基中间体 **13** 随即被 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 捕获, 而 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 是由空气将 Ir^{III} 氧化成 Ir^{IV} 形成过氧化氢自由基中间体 **14** 所得. 随后中间体 **14** 攫取质子转化为过氧化物中间体 **15**, 最后脱去 H_2O 之后生成目标产物. 该合成方法具有反应条件温和, 官能团耐受性好以及操作简便等优势.

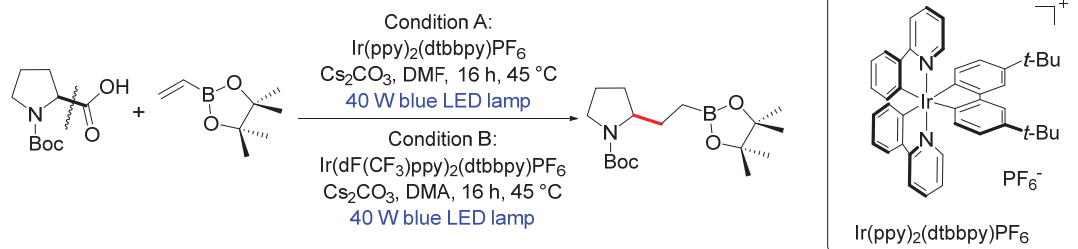
2018 年, Aggarwal 课题组^[26]报道了光催化氨基酸脱羧与乙烯基硼酸酯的自由基加成合成烷基硼酸酯的方

图式 14 酶和光共催化 α -氨基酸脱羧偶联环化Scheme 14 Decarboxylative coupling cyclization of α -amino acids by photocatalysis and enzymatic catalysis图式 15 可见光促进 α -氨基酸分子内脱羧偶联环化Scheme 15 Visible-light-promoted intramolecular decarboxylative coupling cyclization of α -amino acids

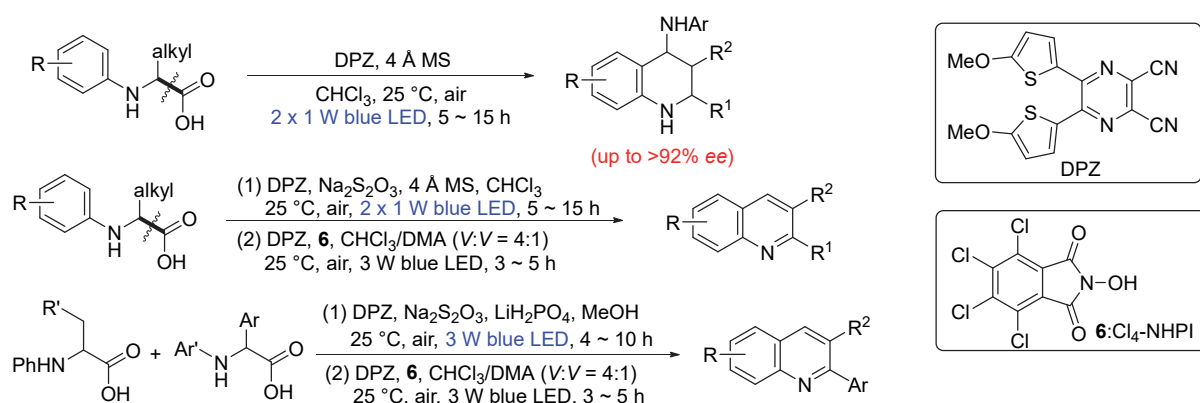
法(Scheme 16). 反应主要是在光催化下经单电子氧化脱羧, 随后与烯基硼酸酯偶联得到加成产物. 值得注意的是该工作适用于多种底物, 包括 α -氨基、 α -氧原子取代和烷基羧酸等, 提供了一种获得具有潜在生物活性的

γ -氨基硼酸酯的合成新途径.

江智勇课题组^[27]报道了光催化 α -氨基酸衍生物脱羧 Povarov 反应(Scheme 17). 反应采用二氰基吡嗪衍生的生色团(DPZ)作为光氧化还原催化剂, 以令人满意的



图式 16 光催化氨基酸脱羧偶联合成烷基硼酸酯

Scheme 16 Photocatalytic decarboxylative coupling of amino acids to γ -amino boronic esters图式 17 光催化 α -氨基酸衍生物脱羧 Povarov 反应Scheme 17 Photocatalytic decarboxylative Povarov reaction of α -amino acid derivatives

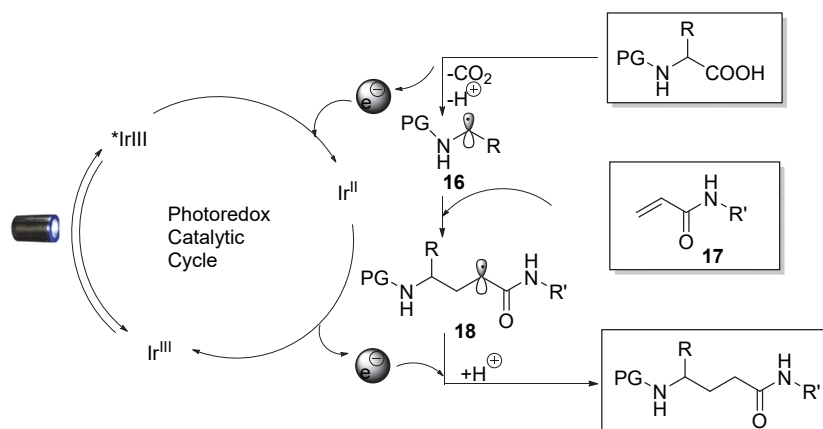
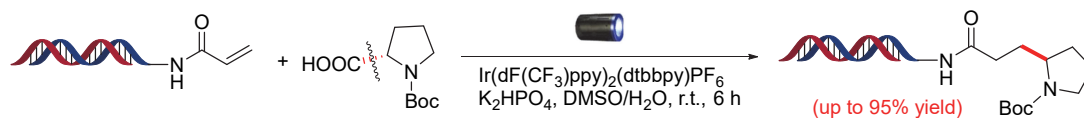
收率获得了两氮杂环化合物 4-氨基四氢喹啉和喹啉衍生物。值得一提的是, 通过添加手性配体可实现手性 2-甲基四氢喹啉的合成。

Flanagan 课题组^[28]研究了可见光催化 α -氨基酸与多肽衍生的丙烯酰胺的自由基共轭加成反应。 α -氨基酸在可见光下原位产生 α -氨烷基自由基, 然后与 DNA 标记的 Michael 受体结合完成转化。该反应只需在温和条件下, DNA 相容的水介质中就能发生。DNA 标记的合理应用丰富了 α -氨基酸脱羧偶联相关工作的多样性。 α -氨基酸和丙烯酰胺衍生物通过光氧化脱羧偶联形成 γ -氨基甲酰的反应机理如下(Scheme 18): 首先是基态光催化剂 $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 在可见光下形成激发态, 其容易通过单电子转移(SET)被氨基酸还原。与此同时, 氨基酸经脱羧形成 α -氨烷基自由基 **16**。该亲核性自由基随后被 Michael 受体 **17** 捕获, 从而形成自由基加成中间体 **18**。最后, 中间体 **18** 从 Ir^{IV} 得到单电子再生光催化剂完成催化循环, 同时生成偶联产物 γ -氨基甲酰胺。

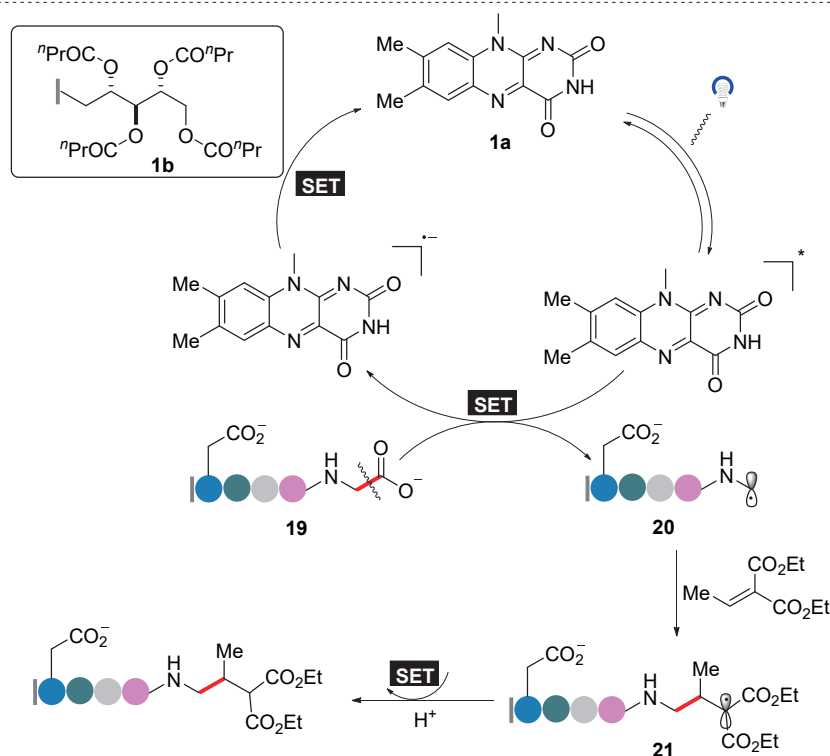
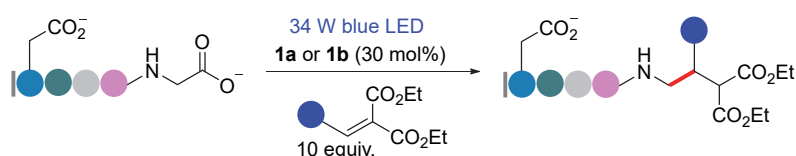
蛋白质、多肽等大分子的空间结构与构象较为复杂, 对此类大分子直接脱羧偶联具有很大的挑战性。2018 年, MacMillan 课题组^[29]报道了光氧化还原催化氨基酸脱羧共轭加成反应。采用核黄素类光敏剂, 选择性地靶向碳末端的羧酸脱羧与蛋白质结构中的迈克尔受体

偶联(Scheme 19)。由于大部分多肽和蛋白质结构中仅存在一个碳末端羧酸, 因此可以方便地获得氨烷基化加成产物。机理研究表明, 在可见光作用下, 被激发的光催化剂通过单电子氧化 **19** 开始, 然后进一步脱羧形成 α -氨基自由基 **20**。紧接着加成到迈克尔受体得到自由基偶联中间体 **21**, 其随后被光催化剂还原质子化获得碳端修饰的产物。

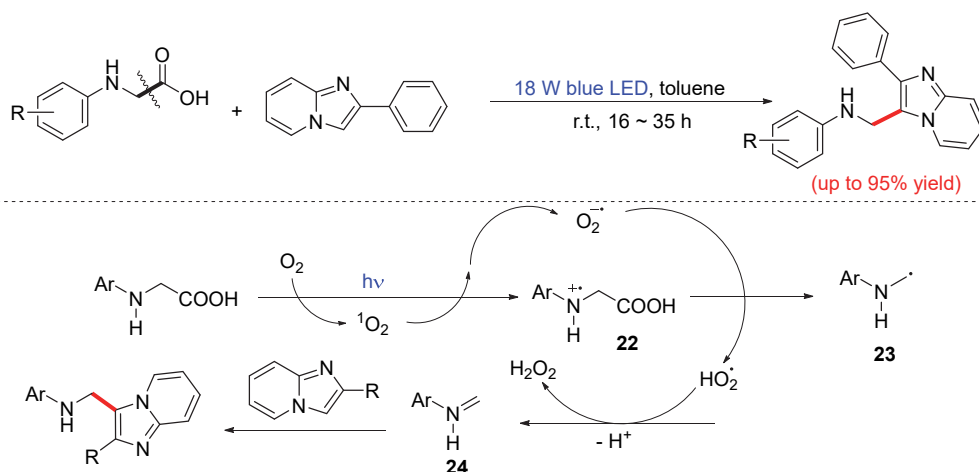
2019 年, 祝志强和乐长高等^[30]发展了一种绿色简便并且实用有效的可见光促进 *N*-芳基甘氨酸与咪唑并[1,2-*a*]吡啶的脱羧 α -氨烷基化反应(Scheme 20)。在该合成方法中, 各种咪唑并[1,2-*a*]吡啶都能很好地与 *N*-芳基甘氨酸反应, 以良好至优秀的产率得到 3-氨烷基化产物。这种无光催化剂的脱羧方法不仅对具有重要生物学意义的咪唑并[1,2-*a*]吡啶具有很高的选择性, 而且避免了使用价格昂贵或有毒的光敏剂, 使得该脱羧偶联方法更加实用和可持续。机理研究和实验结果表明, 甘氨酸在可见光下与单线态氧作用形成阳离子自由基 **22** 和超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)。随后经超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)诱导质子转移和脱羧形成 α -氨烷基自由基 **23**。然后 α -氨基自由基 **23** 被 $\text{HO}_2^{\cdot}$ 攫取氢生成亚胺中间体 **24**。最后亚胺中间体 **24** 与富含电子的咪唑并[1,2-*a*]吡啶亲电加成得到最终产物。



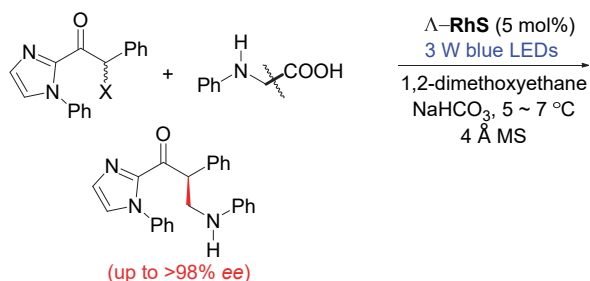
图式 18 光氧化还原催化 α -氨基酸脱羧烷基化
Scheme 18 Photoredox catalytic decarboxylative alkylation of α -amino acids



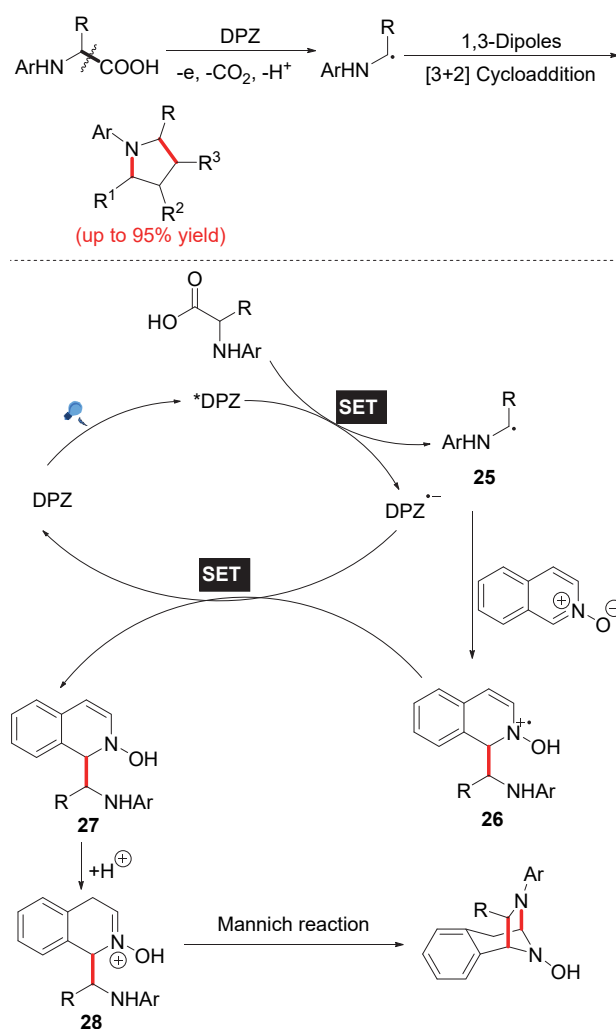
图式 19 天然蛋白脱羧烷基化
Scheme 19 Decarboxylative alkylation of native proteins

图式 20 咪唑并[1,2-*a*]吡啶 α -氨基烷基化Scheme 20 α -Amino alkylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines

Meggors 等^[31]通过可见光催化 α -卤代酮碳卤键均裂, 在 2-酰基咪唑的羰基 α -位引入 α -氨基甲基, 实现了不对称自由基偶联合成多种 β -氨基酮(Scheme 21). 在该方法中, 光氧化还原反应由手性铈催化剂介导, 并且该催化剂可以同时催化两个底物形成自由基中间体. 他们提出的反应机理认为, 催化剂与底物构成可见光吸收光活性物种, 铈中心路易斯酸促进螯合底物(SET)还原并且铈络合物稳定配位烯酮中间体. 最后, 两个环金属化络合物螺旋排列的立体定向铈中心在自由基-自由基偶联过程中提供了不对称诱导, 进而实现目标转化.

图式 21 不对称自由基偶联合成 β -氨基酮Scheme 21 Asymmetric free radical coupling for synthesis of β -amino ketones

江智勇课题组^[32]报道了可见光催化 *N*-芳基 α -氨基酸与异喹啉 *N*-氧化物[3+2]环加成反应(Scheme 22). 该方法以二氟基吡嗪衍生的生色团(DPZ)为光催化剂, 在可见光下 α -氨基酸与异喹啉 *N*-氧化物反应制备了一系列二氮杂二环[3.2.1]辛烷基氮杂环化合物. 值得注意的是, 这项工作拓展了 *N*-芳基 α -氨基酸作为 1,2-合成子的有效应用, 并为异喹啉去芳构化提供了新的策略. 在此反应机理中, α -氨基酸在可见光作用下形成的 α -氨基烷基自由基 **25** 首先加成到异喹啉氮氧化物上, 随后经质子化生成自由基阳离子 **26**, 紧接着被 DPZ 还原形成中

图式 22 光催化 α -氨基酸[3+2]环加成Scheme 22 Photocatalytic [3+2] cycloaddition of α -amino acids

间体 **27**, 然后经质子化转化为亚胺 **28**. 实验结果表明, TMG 作为添加剂可为亚胺 **28** 的形成以及后续转化提高

反应活性和化学选择性. 最后亚胺中间体 **28** 经 Mannich 反应生成氮杂桥环化合物.

异噁唑烷类分子具有独特的生物活性, 他们^[33]又通过 *N*-芳基甘氨酸氧化脱羧产生的 α -氨基自由基与 α,β -不饱和羰基化合物偶联(Scheme 23), 合成了一系列异噁唑烷衍生物. 机理研究表明, 首先蓝色 LED 照射光敏剂 DPZ, 使其被提升到激发态, 随后 *N*-芳基甘氨酸被氧化为自由基阳离子 **29**, 再经历脱羧得到 α -氨基自由基, 接着与活化烯烃共轭加成生成相对稳定的自由基中间体 **30**, 该中间体 **30** 再与超氧自由基偶联得到过氧化物 **31**, 最后经分子内氧化构建 N—O 键.

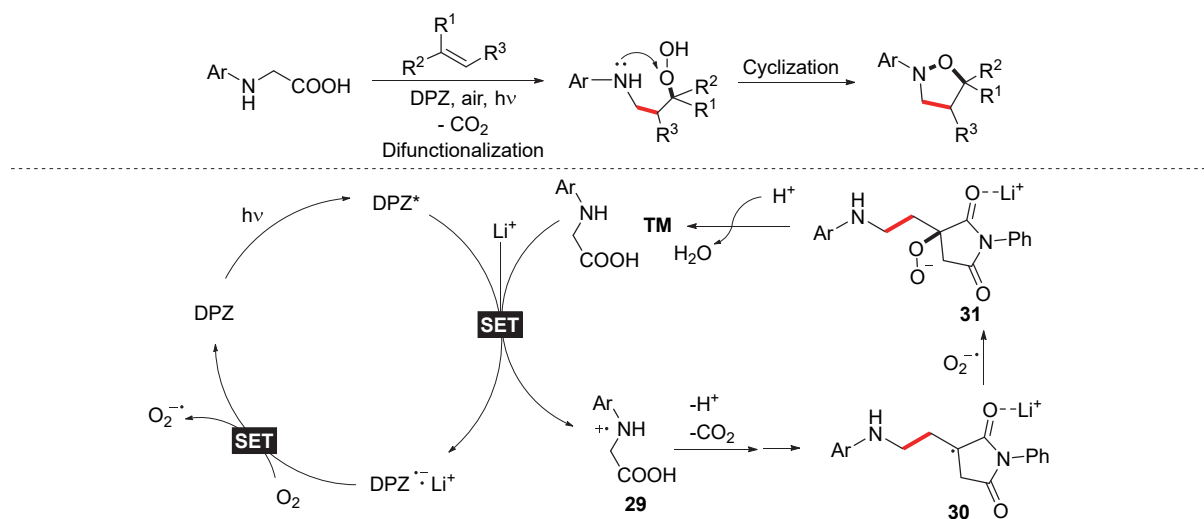
2020 年, 傅尧课题组^[34]采用 NaI/PPh₃ 催化体系在可见光作用下实现了 α -氨基酸酯衍生物与 1,1-二芳基乙烯及肉桂酸的脱羧烷基化反应(Scheme 24). 该方法无需借助有机金属络合物或有机染料光敏剂, 使用廉价易得的 NaI/PPh₃ 催化体系促进各种 α -氨基酸酯的脱羧偶联, 底物范围广.

李兆栋和秦为为等^[35]报道了可见光催化喹啉-2(1*H*)-酮与脂肪酸交叉脱羧偶联反应合成烷基化喹啉-2(1*H*)-酮. 各种脂肪酸包括氨基酸都能顺利进行反应. 他们提出的反应机理认为(Scheme 25), 可见光下 Ir^{III} 催化剂形成激发态 Ir^{III*}, 随后被过硫酸钾氧化生成 Ir^{IV}, 随后与脂肪族羧酸经单电子转移生成 Ir^{III}, 完成光催化循环, 而脂肪酸经脱羧形成烷基自由基中间体

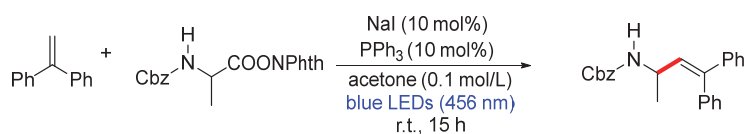
32, 并与喹啉-2(1*H*)-酮反应得到氮自由基中间体 **33**. 在碱存在下, 中间体 **33** 脱质子形成 **34**, 最后经 Ir^{IV} 或 K₂S₂O₈ 氧化得到烷基化喹啉-2(1*H*)-酮. 该合成方法操作简便, 底物适用范围广, 官能团耐受性好.

於兵等^[36]发展了可见光诱导 *g*-C₃N₄ 催化喹啉-2(1*H*)-酮与甘氨酸衍生物的脱羧偶联反应(Scheme 26). 在 *g*-C₃N₄ 参与的反应中, 半导体 *g*-C₃N₄ 被光激发产生电子和空穴, 然后分别作为电子受体和供体催化反应. 甘氨酸在可见光下经 *g*-C₃N₄ 催化脱羧形成自由基中间体 **35**. 然后, 自由基中间体 **35** 加成到喹啉-2(1*H*)-酮中的 C=N 键上生成中间体 **36**. 紧接着中间体 **36** 经单电子转移形成阴离子 **37**. 中间体 **37** 再经质子化转化为偶联产物. 另一方面, 自由基 **35** 经氧化形成亚胺中间体 **38**, 随后与阴离子 **37** 结合生成中间体 **39**, 最后发生分子内氧化环化得到产物并释放 ArNH₂. 该方法具有操作简单, 化学选择性高, 催化剂可重复利用, 反应条件温和等优点. 在此基础上, 他们^[37]采用 CsPbBr₃ 催化 *N*-芳基甘氨酸与喹啉-2(1*H*)-酮脱羧偶联反应, 有效地构建了一系列多稠杂环化合物.

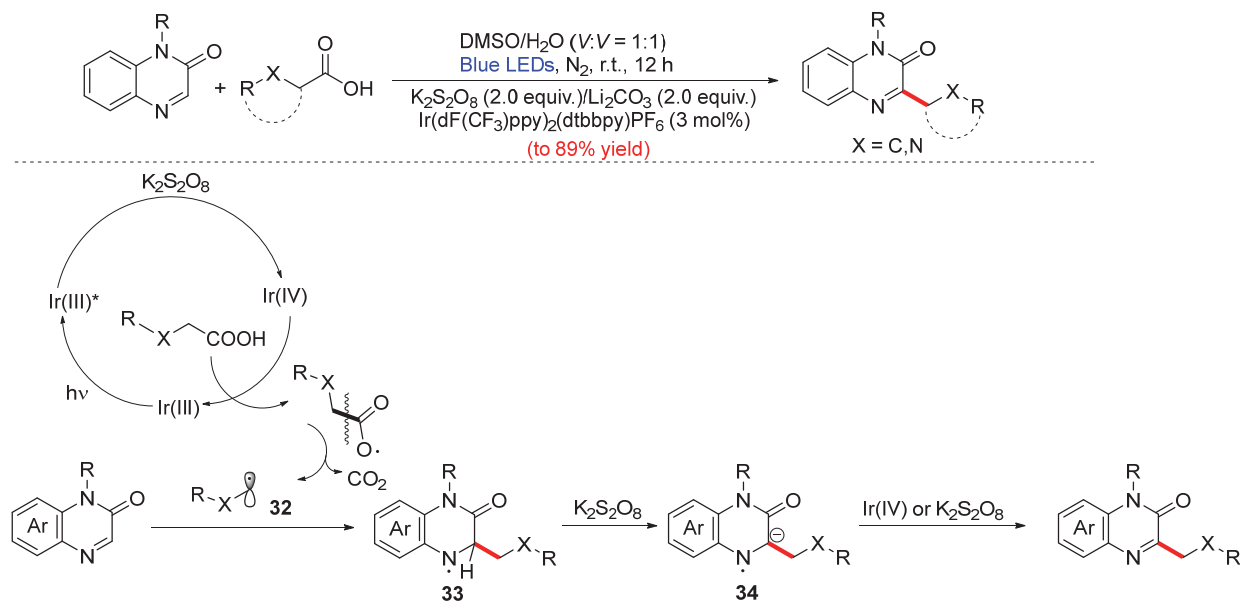
Bigot 课题组^[38]报道了光催化 α -氨基酸衍生物与醛的脱羧环化反应, 合成了一系列 2-芳基、2-杂芳基以及 2-烷基哌嗪化合物(Scheme 27). 反应采用铈光敏剂或有机光催化剂, α -氨基酸衍生的 1,2-二胺与醛在可见光下缩合-脱羧偶联环化构建哌嗪化合物. 该合成方法可以



图式 23 可见光诱导异噁唑烷类化合物合成
Scheme 23 Visible-light-induced synthesis of isoxazolidines

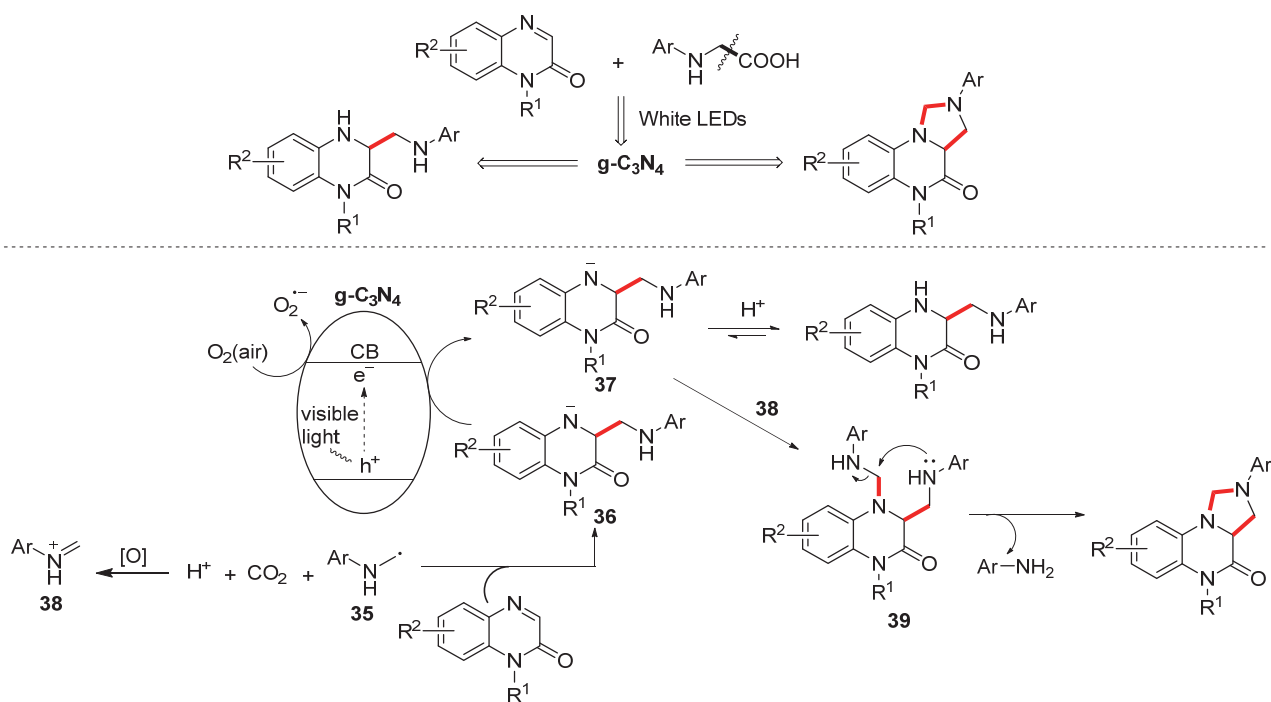


图式 24 可见光促进烯丙基胺衍生物合成
Scheme 24 Visible light-promoted synthesis of allylamine derivatives



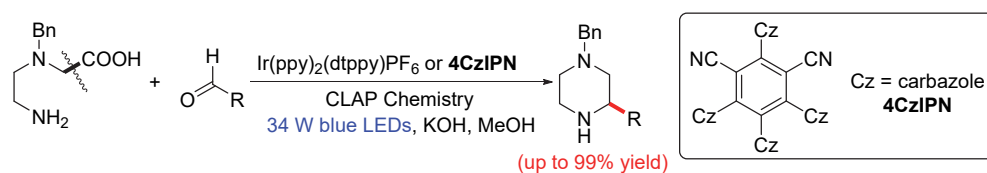
图式 25 可见光催化喹喔啉-2(1H)-酮与脂肪酸脱羧偶联

Scheme 25 Visible-light-catalyzed cross-decarboxylative coupling of quinoxalin-2(1H)-ones with carboxylic acids



图式 26 光催化 α-氨基酸非均相脱羧偶联

Scheme 26 Heterogeneous photocatalytic decarboxylative coupling of α-amino acids



图式 27 可见光催化 2-取代哌嗪合成

Scheme 27 Synthesis of 2-substituted piperazines by visible-light photocatalysis

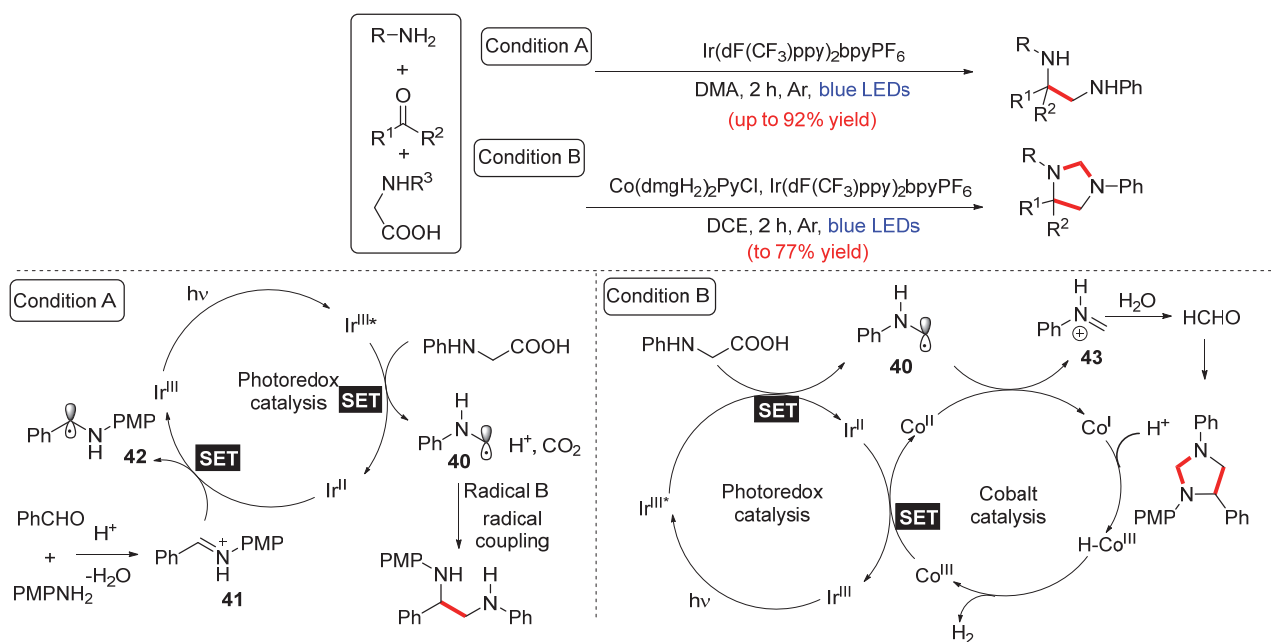
采用流动相进行, 为合成 2-取代哌嗪提供了可供选择的有效途径。

曾晓飞和钟国富等^[39]研究了可见光催化醛、胺和 α -氨基酸三组分串联反应。通过改变反应溶剂和氧化剂, 可有效控制产物的生成, 并且可以选择性地获得各种 1,2-二胺或咪唑啉衍生物(Scheme 28)。该反应是铱催化剂在可见光照射下产生激发态 $\text{Ir}^{\text{III}*}$, 随后被 *N*-苯基甘氨酸还原形成还原态 Ir^{II} 和 α -氨基烷基自由基 **40**。紧接着, 原位缩合形成的亚胺中间体 **41** 被 Ir^{III} 还原得到自由基中间体 **42**, 并再生 Ir^{III} 催化剂。最终自由基中间体 **42** 与 **40** 偶联得到目标产物 1,2-二胺。另一方面, 在反应条件 B 中, Co^{III} 被 Ir^{II} 还原形成 Co^{II} , 随后被自由基 **40** 还原生成 Co^{I} 和亚胺中间体 **43**。同时, Co^{I} 与 H^+ 络合形成 Co^{II} , 然后消除脱 H_2 完成 Co 催化循环。而 1,2-二胺与亚胺中间体 **43** 水解产生的甲醛发环化反应, 生成相应的咪唑啉衍生物。随后, 他们^[40]又发展了可见光催化 *N*-芳基氨基酸与醛、酮的脱羧自由基偶联反应, 合成了各种 β -氨基醇(Scheme 29)。该方案具有底物范围广、反应条件温和、易于克级规模合成等优势, 为从简单易得原料制备 β -氨基醇开辟了一便捷有效的方法。

2021 年, 黄培强课题组^[41]报道了可见光催化 α -氨基酸与硝酮的脱羧交叉偶联反应, 合成了一系列结构多样性的 β -氨基羟胺和 1,2-二胺(Scheme 30)。他们利用该方法实现了糖苷酶抑制剂 *L*-阿拉伯糖醇(LAB)衍生物的分步经济合成方法和抗组胺药美吡拉明的简洁合成策略。反应机理如下: α -氨基酸在碱性条件下脱质子产生 α -氨基酸阴离子 **44**, 该阴离子在可见光下被激发态 Ir^{III} 络合物氧化形成 α -氨基烷基自由基 **45**, 释放二氧化碳, 且形成中间体 **46**。随后中间体 **46** 被硝酮捕获形成自由基中间体 **47**, 该中间体紧接着被 Ir^{III} 络合物还原和质子化生成 β -氨基羟胺。该方法操作简单, 反应条件温和并且底物适用范围广。

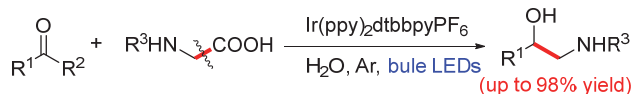
梁永民课题组^[42]报道了光催化醛、 α -氨基酸与烯烃的三组分串联反应(Scheme 31)。各种 α -氨基酸可以中等至良好的收率提供相应的目标产物。

原子经济性反应是可持续发展和绿色化学的发展方向之一。在传统的脱羧偶联反应中, CO_2 作为副产物产生, 将形成的副产物 CO_2 加以利用制备高附加值的产物具有重要的研究意义。2021 年, 余达刚等^[43]报道了 α -氨基酸与烯烃的脱羧双官能团化反应。该方法充分利



图式 28 多组分脱羧自由基偶联可控合成二胺或咪唑啉衍生物

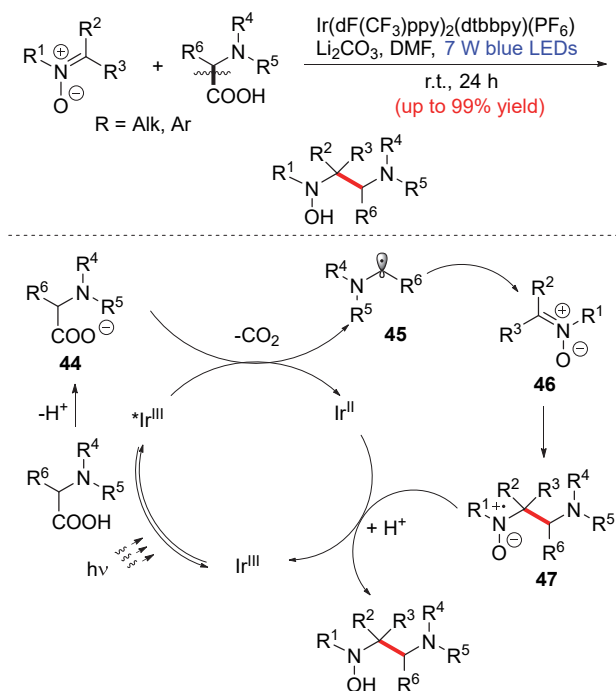
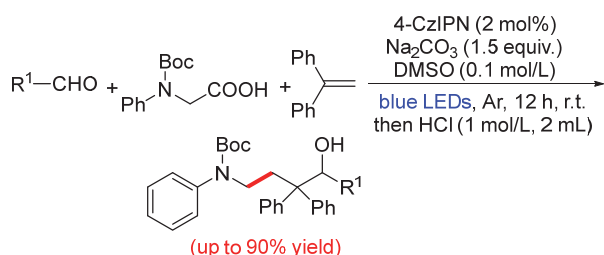
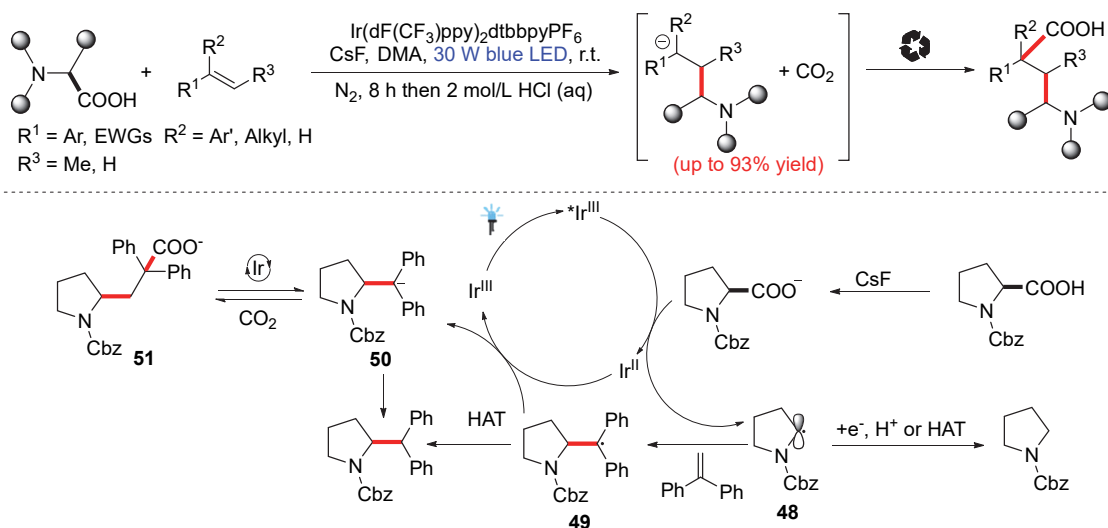
Scheme 28 Controllable synthesis of diamine or imidazoline derivatives by multicomponent decarboxylative radical coupling



图式 29 可见光催化 β -氨基醇合成

Scheme 29 Synthesis of β -amino alcohols by visible-light photocatalysis

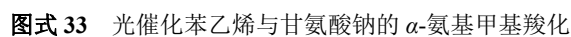
用 α -氨基酸脱羧形成的 α -氨基烷基自由基和 CO_2 实现了烯烃的双官能化, 合成了一系列 γ -氨基丁酸衍生物(Scheme 32)。机理研究表明, 光催化脱羧形成的中间体 **48** 通过与烯烃的自由基加成产生苄基自由基中间体 **49**, 再经(SET)还原得到苄基碳负离子 **50**, 随后捕获原位形成的 CO_2 生成羧酸盐 **51**, 最后经质子化得到 γ -氨基丁酸

图式 30 光催化合成 β -氨基羟胺Scheme 30 Photocatalytic synthesis of β -amino hydroxylamines图式 31 可见光促进多组分串联合成 γ -氨基醇Scheme 31 Visible-light-promoted synthesis of γ -amino alcohols by multicomponent cascade图式 32 光催化烯烃与 α -氨基酸脱羧双官能团化Scheme 32 Photocatalytic decarboxylative bifunctionalization of alkenes with α -amino acids

衍生物. 该方法采用 α -氨基酸作为双官能化试剂, 实现了副产物 CO_2 的利用, 提高了反应的原子经济性. 此外, 一系列二肽和三肽也可与烯烃顺利发生羧基化反应, 提供了一种反应步骤经济并且绿色可持续的 γ -氨基丁酸合成新方法. 成江和孙松等^[44]同样利用可见光催化实现了苯乙烯与甘氨酸钠的 α -氨基羧酸化反应(Scheme 33). 脱羧释放的 CO_2 可重新用于随后的羧基化. 相关机理研究表明, 通过光照生成氨基自由基 **51**, 然后该自由基进攻烯烃双键得到碳自由基 **52**. 紧接着通过单电子转移产生碳负离子 **53**, 释放的 CO_2 与该阴离子分离再质子化, 进而生成 γ -氨基酸. 当氨基酸含有游离 $\text{N}-\text{H}$ 键($\text{R}^2=\text{H}$), 中间体 **54** 分子内酰胺化可生成多种 γ -内酰胺. 然而, 受空间位阻效应的影响, 一些 N -取代的甘氨酸钠仅以低收率得到目标产物.

最近, 江智勇课题组^[45]在光氧化还原催化条件下, 基于自由基功能化导向策略, 构建了一系列官能化吡咯衍生物(Scheme 34). 通过实验和密度泛函理论(DFT)计算, 阐明了涉及反应途径的合理机制以及 NaH_2PO_4 在反应体系中的重要作用. 即光催化剂 DPZ 被光激发为 DPZ^* , 随后通过单电子转移氧化 α -氨基酸得到 α -氨基自由基 **55**. 自由基 **55** 与 2-取代吡啶加成得到具有相当低的势垒自由基 **56**. 然后, 自由基 **56** 被 DPZ^* 进一步还原生成阴离子 **57**. **57** 质子化得到中间体 **58** 再与烯基发生分子内 aza-Michael 加成产生两性离子中间体 **59**. 再经过质子转移生成中间体 **60** 或异构体 **61**, NaH_2PO_4 的作用是协助质子转移. 最后, **60** 氧化芳构化得到目标产物.

杨靖亚等^[46]利用可见光促进甘氨酸衍生物与偶氮苯的脱羧偶联环化反应, 合成一系列 1,2,4-三唑烷衍生物(Scheme 35). 采用商业易得的甲基蓝有机光敏剂(methylene blue)催化 N -芳基甘氨酸与偶氮苯脱羧偶联



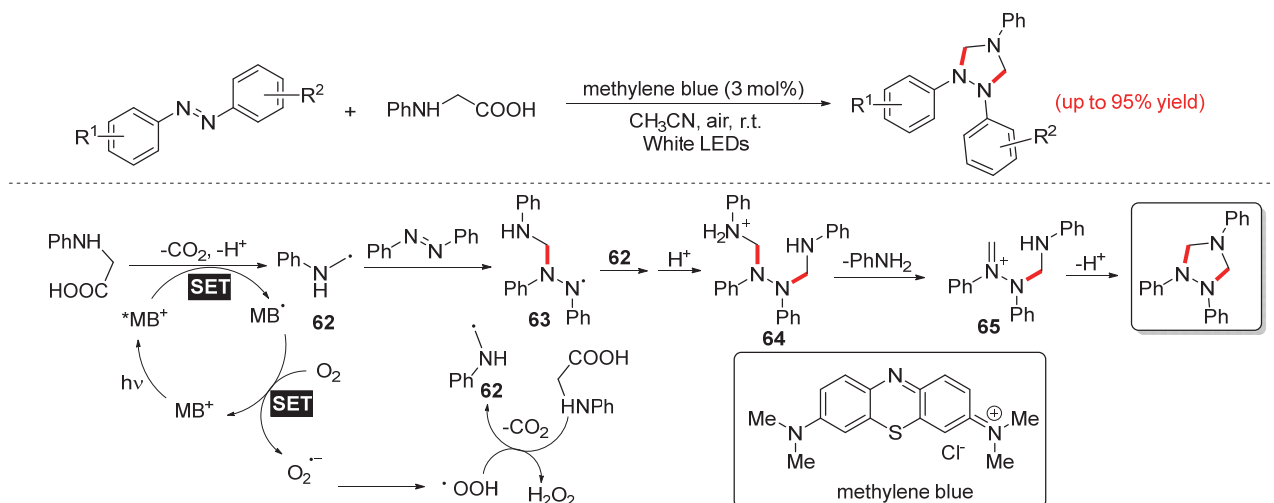
$\text{R}^1\text{HN}-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{COOH} + \text{R}^3-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{Ar}) \xrightarrow[\text{DPZ } 0.5 \text{ mol}\%]{\text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{Ar}, 14 \text{ h, THF/DCE (V:V = 1:1)}, 3 \text{ W blue LED}}$

$\text{R}^1 = \text{aryl, benzyl}$
 $\text{R}^2 = \text{aryl, benzyl, alkyl}$
 $\text{R}^3 = \text{aryl, benzyl, alkyl}$
 $\text{R}^4 = \text{H, aryl, benzyl, alkyl}$

(up to 96% yield) 81 examples



991

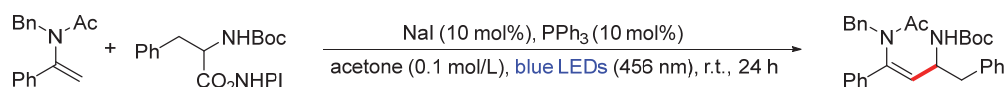


图式 35 光催化 α -氨基酸脱羧偶联环化构建 1,2,4-三氮唑烷
Scheme 35 Photocatalytic decarboxylative of α -amino acids to construct 1,2,4-triazolidine

环化,以良好至优秀的产率制备得到各种 1,2,4-三芳基取代的 1,2,4-三唑烷化合物.在该反应中,*N*-苯基甘氨酸通过单电子转移氧化脱羧生成的自由基 **62** 与偶氮苯加成得到自由基 **63**,然后与 **62** 偶联质子化产生中间体 **64**,随后释放苯胺形成亚胺正离子 **65**.最后 **65** 经环化和去质子得到多取代 1,2,4-三唑烷.

2021 年,付明臣课题组^[47]报道了可见光诱导烯酰胺 C—H 键烷基化反应(Scheme 36).一系列氧化还原活性酯和氨基酸的 Katritzky 盐都适用于脱羧/脱氨基交叉偶联反应,合成得到各种官能化烯酰胺.该方法采用廉价易得的催化体系,避免了使用了贵金属光氧化还原催化剂.

孙培培和刘平等^[48]报道了芳(杂)环脱羧 C—H 官能化反应,以中等至良好的产率获得了一系列氨基烷基化杂环化合物(Scheme 37).许多天然和非天然氨基酸,甚至多肽和药物分子都适用于该反应.此类反应首先通过激发态光催化剂 4CzIPN*氧化 α -氨基酸生成 α -氨基烷基自由基中间体,紧接着与 1-甲基咪啉-2(1*H*)-酮 **66** 加成得到中间体 **67**,随后经 1,2-H 迁移形成自由基中间体 **68**.然后通过从 4CzIPN*到 $^3\text{O}_2$ 的能量转移生成 $^1\text{O}_2$,然后还原 4CzIPN*生成 $\text{O}_2^{\cdot-}$.最后,光催化形成的 $\text{O}_2^{\cdot-}$ 从自由基中间体 **68** 中夺取一个氢自由基得到最终产物.该方法采用廉价有机光敏剂在蓝光照射下即可实现杂环化合物氨基烷基化反应.

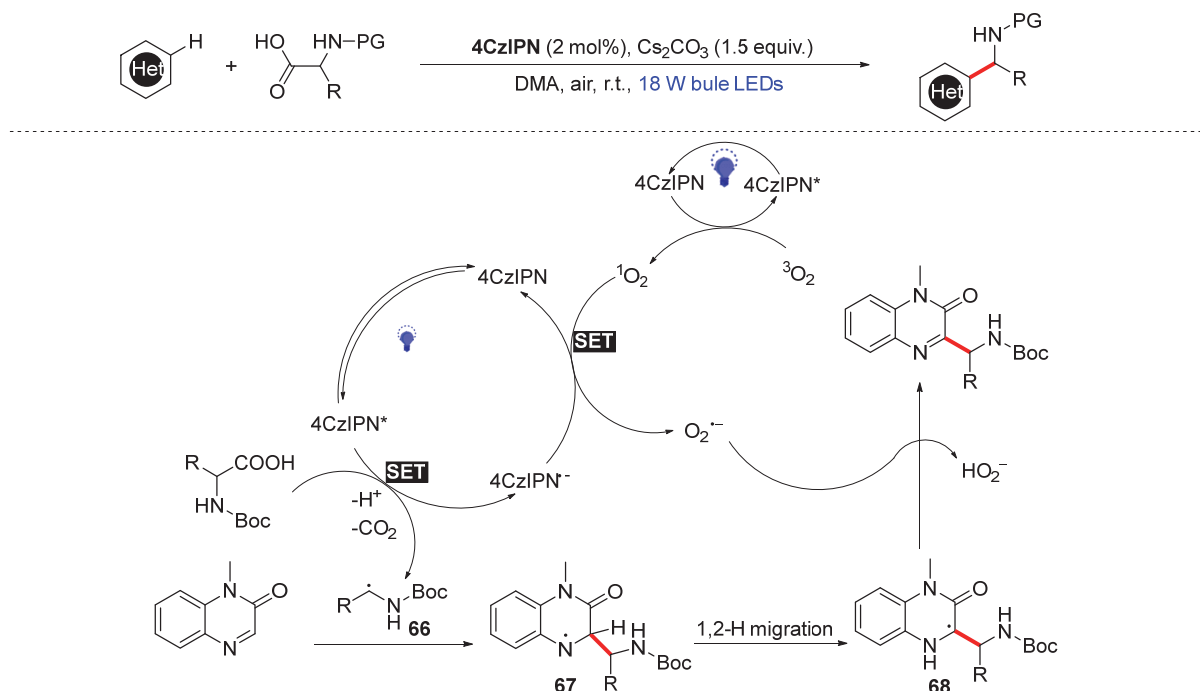


图式 36 可见光诱导烯酰胺 C—H 烷基化
Scheme 36 Visible-light-induced C—H functionalization of enamides

2 可见光与过渡金属共催化

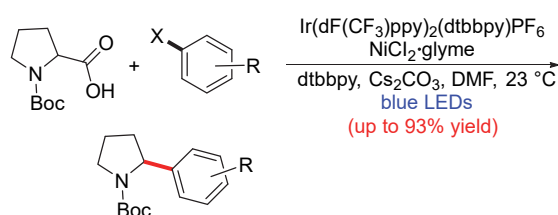
可见光催化近年来已发展成为一种非常重要的有机合成技术.催化方式多采用光敏剂在光激发下与反应底物经单电子转移(SET)实现各种有价值的合成转化^[49].过渡金属催化的偶联反应是有机合成化学中构建新化学键的强大有效方法.近年来,光氧化还原与过渡金属双催化模式备受研究者的关注,该催化模式可实现单一催化方式难以完成的合成转化^[50].

2014 年,MacMillan 课题组^[51]报道了可见光与镍协同催化 α -氨基酸与卤代芳烃脱羧偶联反应(Scheme 38).在可见光照射下, Ir^{III} 催化剂吸收光子形成激发态 $^*\text{Ir}^{\text{III}}$, α -氨基酸在碱性条件下脱质子并与激发态 $^*\text{Ir}^{\text{III}}$ 络合物经单电子转移和脱羧生成 α -氨基烷基自由基 **69** 和 Ir^{III} 络合物,该络合物随即还原 Ni^{I} 催化剂得到 Ni^0 并再生 Ir^{III} 催化剂.与此同时,芳基卤化物和 Ni^0 催化剂氧化加成形成芳基 Ni^{II} 物种,其随后被原位生成的 α -氨基烷基自由基 **69** 捕获得到有机金属 Ni^{III} 物种.该物种紧接着发生还原消除获得脱羧偶联产物,同时释放 Ni^{I} 催化剂完成催化循环.他们采用可见光和镍协同催化方法,实现了氨基酸或苯基取代羧酸与芳基卤化物直接脱羧 C(sp³)—C(sp²)交叉偶联,该催化模式还可用于 *N,N*-二甲苯胺中 C(sp³)—H 与卤代芳烃的 C—H 官能化反应.2015 年, Oderinde 和 Johannes 等^[52]也实现了铱光氧化还原和镍双催化



图式 37 可见光促进芳杂环 C—H 氨烷基化

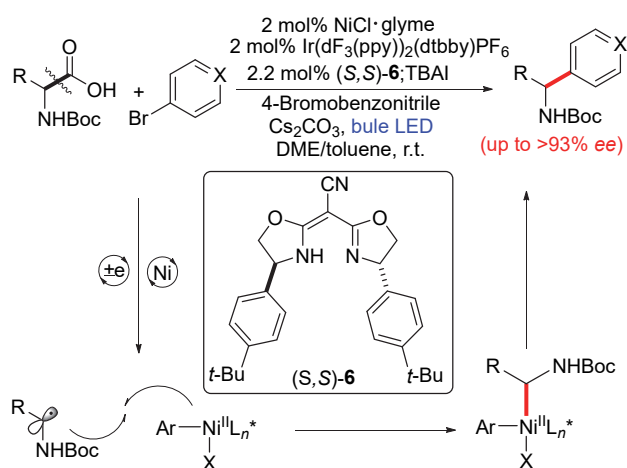
Scheme 37 Visible-light-promoted heterocycles C—H aminoalkylation

图式 38 光与镍共催化 α -氨基酸脱羧芳基化Scheme 38 Merging photoredox with nickel catalysis: coupling of α -carboxyl sp^3 -carbons with aryl halides

C(sp^3)—C(sp^2)碳碳键形成反应。

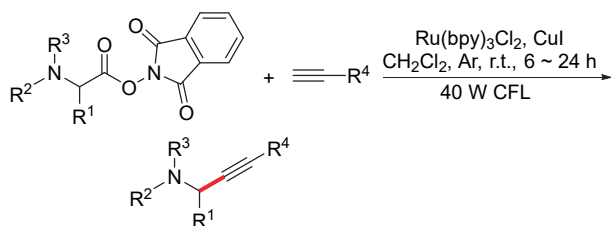
在此基础上, MacMillan 课题组^[53]发展了 α -氨基酸与芳基卤化物的对映选择性脱羧 C(sp^3)—C(sp^2)交叉偶联反应(Scheme 39). 该反应采用了手性镍络合物与可

见光氧化还原共催化策略, 实现 α -氨基酸与芳基卤化物的不对称脱羧交叉偶联, 并且在药物分子的合成中也展现了良好的实用性. 因此, 在温和反应条件下, 采用简便的实验方法, 将天然丰富并且来源易得的 α -氨基酸和芳基卤化物转化为高对映体选择性的手性苯胺, 具有重要科学价值和应用前景.

图式 39 光与镍共催化 α -氨基酸对映选择性脱羧芳基化Scheme 39 Enantioselective decarboxylative arylation of α -amino acids by visible-light and nickel catalysis

2016 年, 付华等^[54]报道了光促进 α -氨基酸衍生物与末端炔烃的脱羧炔基化反应(Scheme 40). 在室温下将光氧化还原与铜盐共催化活性氨基酸酯与末端炔烃的脱羧偶联, 合成各种炔丙胺衍生物, 开发了一种新型

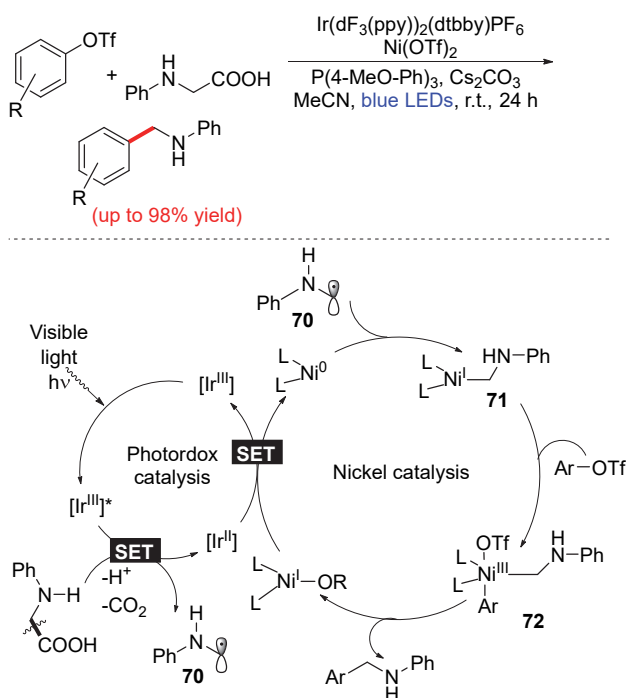
有效的构建 $C(sp^3)-C(sp^2)$ 键的方法. 该反应操作简单, 条件温和, 无需使用额外的添加剂, 提供了一种便捷实用的合成方法.



图式 40 光与铜协同促进活性 α -氨基酸酯脱羧炔基化

Scheme 40 Decarboxylative alkynylation of activated α -amino acid esters by visible-light and copper catalysis

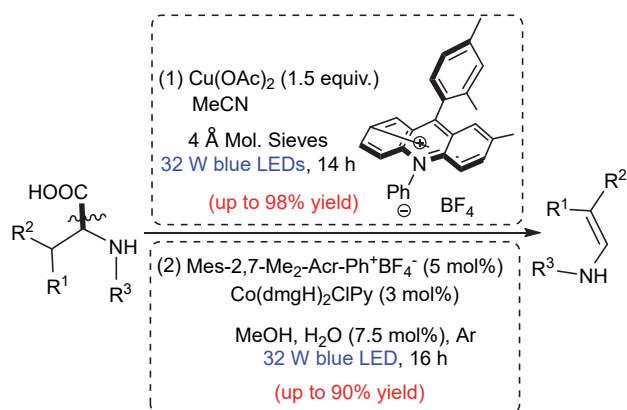
同年, Rueping 课题组^[55]采用可见光与镍共催化 N -芳基氨基酸与苯基磺酸酯的脱羧偶联反应(Scheme 41). 通过可见光催化氨基酸脱羧与镍催化 $C-O$ 键断裂相结合, 实现 $C-O$ 键断裂氨烷基化. 反应底物范围广, 一系列芳基三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和烯基三氟甲磺酸酯, 都以良好至优异的产率得到相应的氨烷基化产物, 并且官能团兼容性好. 双催化反应机理如下: 在可见光下激发态 Ir^{III*} 氧化 α -氨基酸形成 α -氨烷基自由基 **70**, 该自由基 **70** 随即加成到 Ni^0 催化剂, 形成有机 Ni^I 物种 **71**. 紧接着其与三氟甲磺酸芳基酯氧化加成得到中间体 **72**, 然后经还原消除生成交叉偶联产物和 Ni^I 催化剂, 后者经 Ir^{II} 单电子还原形成 Ni^0 并再生 Ir^{III} 光催化剂完成双催化循环.



图式 41 光与镍共催化 α -氨基酸与苯基磺酸酯脱羧偶联

Scheme 41 Decarboxylative coupling of α -amino acids and phenyl sulfonate by visible-light and nickel catalysis

2019 年, Tunge 课题组^[56]报道了有机光催化剂和铜盐组合催化体系用于 N -酰基氨基酸的脱羧反应, 发展了构建烯酰胺和烯氨基甲酸酯的新途径(Scheme 42). 该合成方法操作简单, 原料来源易得. 为直接从 N -酰基氨基酸制备烯酰胺和烯氨基甲酸酯提供了新途径, 拓展了羧酸氧化脱羧的应用范围. 在此基础上, 他们^[57]还发展了从氨基酸直接合成烯酰胺和烯氨基甲酸酯的双催化策略, 通过析氢来驱动氧化还原, 实现脱羧消除反应. Kölmel 和 Flanagan 等^[58]报道了可见光与镍协同催化脱羧芳基化反应(Scheme 43). 通过镍催化剂与缺电子吡啶基甲酰胺配体络合, 结合铱光催化剂协同催化 α -氨基酸与 DNA 标记的芳基卤化物脱羧偶联. 该方法对反应底物耐受性好, 氨基酸和芳基卤化物都能容忍各种官能团. 由于反应条件温和且与 DNA 相容, 使得该转化方法在构建 DELs 方面具有很大的应用潜力. 可见光激发的铱催化剂是一种强氧化剂, 通过单电子转移(SET)可氧化 α -氨基酸生成 α -氨烷基自由基 **73**, 随后与 Ni^I 络合物发生氧化加成形成 Ni^{III} 中间体 **74**, 紧接着经还原消除得到 $C(sp^2)-C(sp^3)$ 偶联产物和 Ni^I 中间体 **75**. 最后, 两个催化循环在还原性铱催化剂 Ir^{II} 和 Ni^I 中间体 **75** 之间转换, 再生铱和镍催化剂.



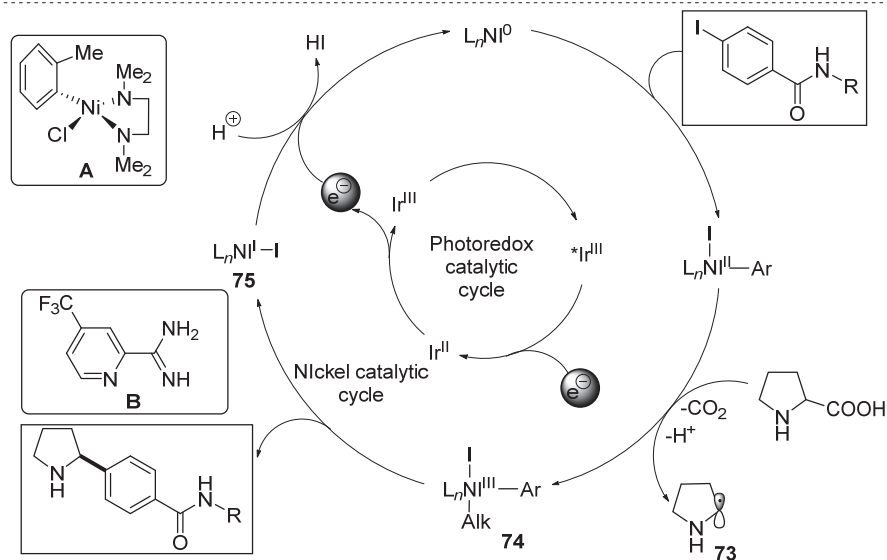
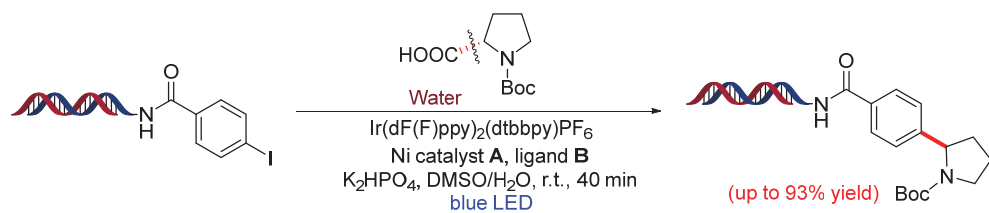
图式 42 光与金属共催化 α -氨基酸分子内脱羧

Scheme 42 Intramolecular decarboxylative of α -amino acids by visible-light and metal catalysis

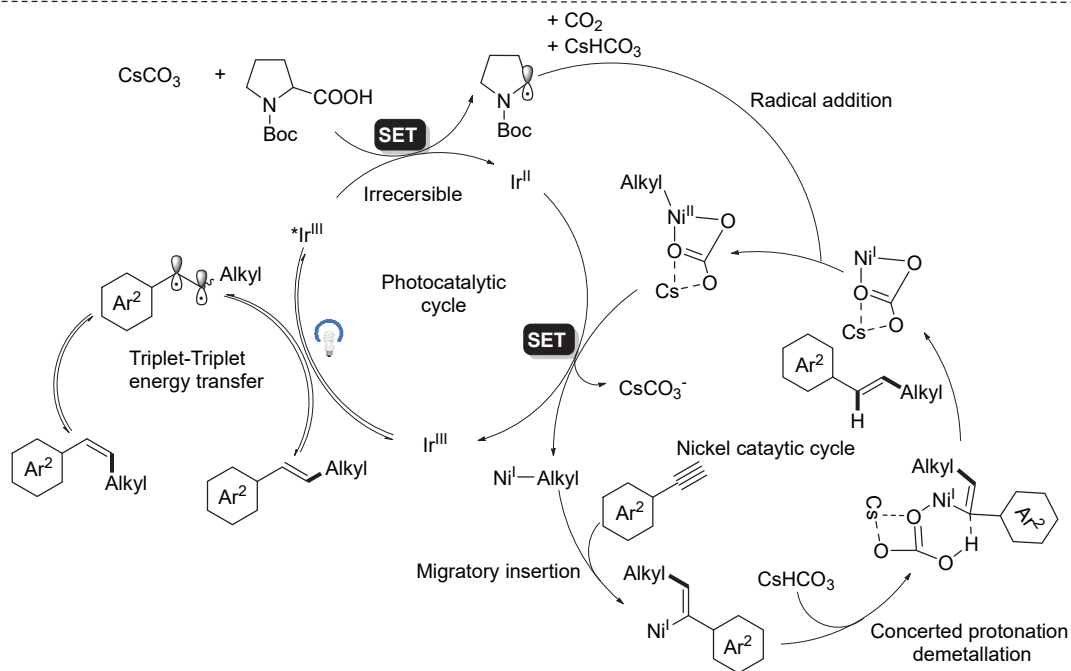
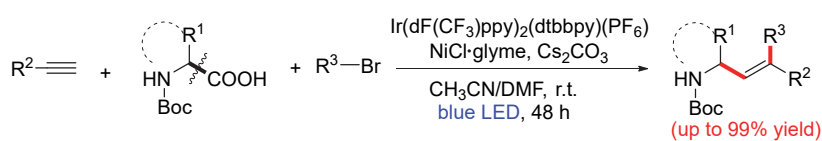
2020 年, Rueping 课题组^[59]采用可见光和镍共同催化氨基酸、末端炔烃和溴代烃三组分反应, 一锅法合成了一系列高附加值的二取代和三取代烯炔(Scheme 44). 反应具有广泛的底物范围, 良好的官能团耐受性以及优异的区域选择性和中等至优异的立体选择性.

2 可见光与布朗斯特酸共催化

由于可见光氧化还原催化循环中生成的自由基等中间体具有较高的反应活性, 使得反应中的选择性, 尤其是立体选择性成为光催化有机合成反应中的挑战性



图式 43 On-DNA 脱羧芳基化
Scheme 43 On-DNA decarboxylative arylation



图式 44 光和镍共催化三组分反应合成烯烃衍生物
Scheme 44 Synthesis of alkene derivatives by three-component reaction through visible-light and nickel catalysis

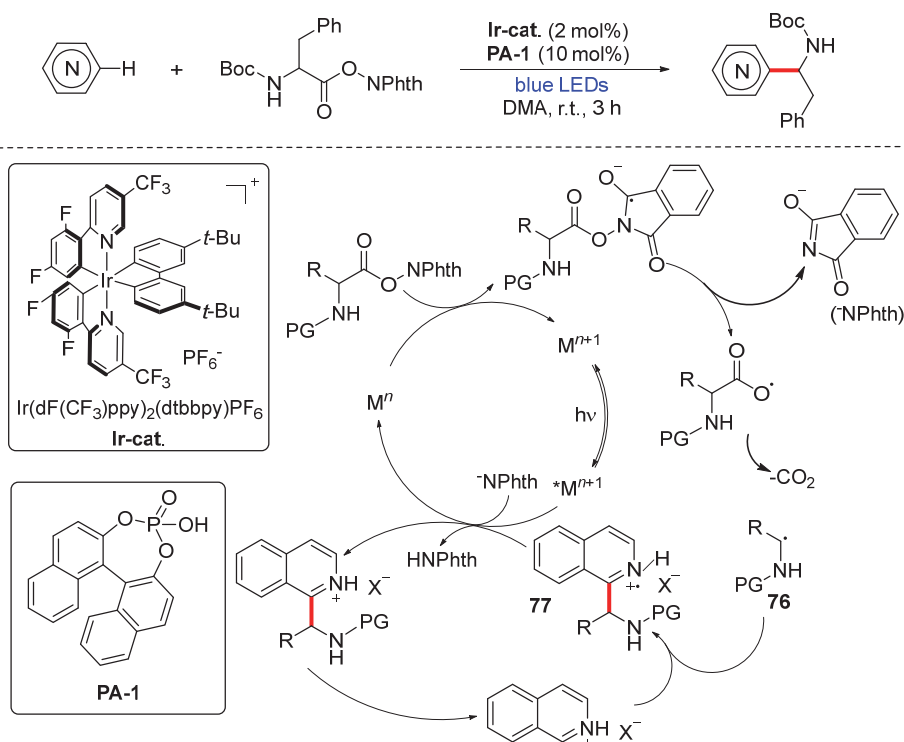
问题^[60]. 近年来, 通过光敏剂与手性布朗斯特酸共催化是实现反应立体化学控制的一种有效策略.

2016 年, 傅尧课题组^[61]将金属铱光催化剂与手性磷酸结合, 实现了 α -氨基酸等氧化还原活性酯与 *N*-杂芳烃的脱羧 α -氨基烷基化反应(Scheme 45). 该方法解决了在 Mannich 反应条件下氨基酸对 *N*-杂芳烃难以进行 α -氨基烷基化反应的问题. 发现具有合适氧化还原电位的光氧化还原催化剂, 可有效调控 α -氨基酸酯生成 α -氨基烷基自由基而不过度氧化, 同时采用磷酸可有效提高杂芳烃的亲电性. 此外, 该方法具有广泛的底物范围, 各种氨基酸酯、二肽和三肽衍生的氧化还原活性酯都能实现脱羧 C—H 官能团化反应. 机理研究发现反应主要是先经历脱羧后生成 α -氨基烷基自由基 **76**. 该自由基进攻由酸助催化剂活化的 *N*-杂芳烃得到自由基阳离子 **77**. 再被激发态的光催化剂氧化和去质子化, 得到 α -氨基烷基化产物, 同时光氧化还原催化剂再生.

在此基础上, 他们^[62]发现 NaI/PPh₃ 催化体系可用于活性氨基酸酯的脱羧偶联反应(Scheme 46). 在无过渡金属存在下, NaI/PPh₃ 与活性氨基酸酯可在 456 nm 蓝光 LED 照射下, 通过脱羧生成的烷基自由基中间体与烯醇硅醚、杂环和烯烃等多种反应底物偶联, 实现温和条件下的 Mannich 反应和 Heck 反应. 有趣的是, 采用手性磷酸与 NaI/PPh₃ 可有效实现氨基酸酯与氮杂环的不对称 α -氨基烷基化反应, 为含氮杂环类药物分子的不对称修

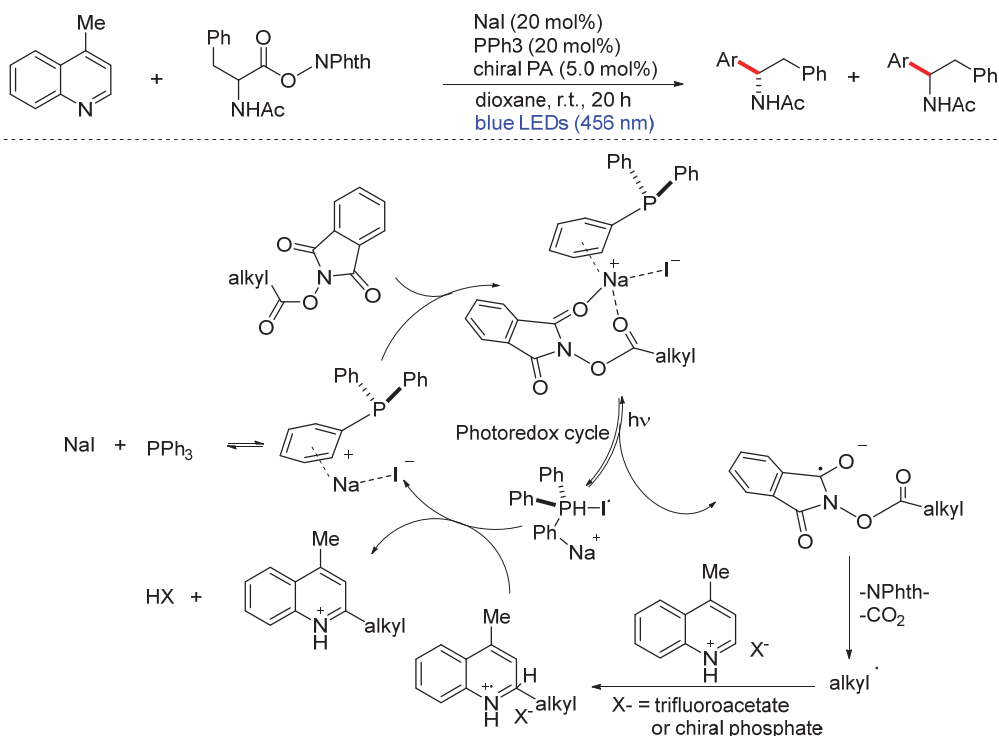
饰提供了一种有效途径. 此外, 天然产物和合成化学品中广泛存在的烷基胺类衍生物还可以发生脱氨 Heck 反应. 在该合成方法中, 他们提出了基于光诱导的分子间电子迁移, 当 NaI/PPh₃ 组分与氧化还原活性酯混合时, 观察到明显的吸收起始红移, 拖尾到蓝光 LED 照射的波长范围内. 这种红移进一步证实了在反应混合物中 NaI/PPh₃ 和氧化还原活性酯之间形成了电荷转移复合物, 而不是直接激发催化剂和底物的光催化循环, 这就避免使用价格昂贵的染料, 具有重要的合成化学价值和良好的工业应用前景.

吡啶和喹啉等具有碱性氮中心的杂环芳烃普遍存在于药物和农药中. 氮原子的碱性阻碍了传统的亲电芳香取代途径, 开发可供选择的方法尤为重要. Mannich 反应是应用最为广泛的方法之一, 即使用自由基与质子化的杂环芳烃进行加成. 醇、醚、硼酸、羧酸和活性酯均可成为自由基前体, 尽管取得了众多进展, 前手性自由基加成过程中的绝对立体构型仍然难以控制. 2018 年, Phipps 课题组^[63]报道了手性布朗斯特酸与可见光共催化 α -氨基酸酯与杂环芳烃的偶联反应(Scheme 47). 该反应具有优异的对映选择性和区域选择性, 并且无需对杂环底物进行预先官能化. 作者设想了两种可能的反应机制, 首先, 手性磷酸盐可能与合适的自由基亲核试剂及其吡啶离子发生氢键相互作用 **78**, 自由基加成后, 下一步将是在产生的中性自由基 **80** 的单电子氧化之前

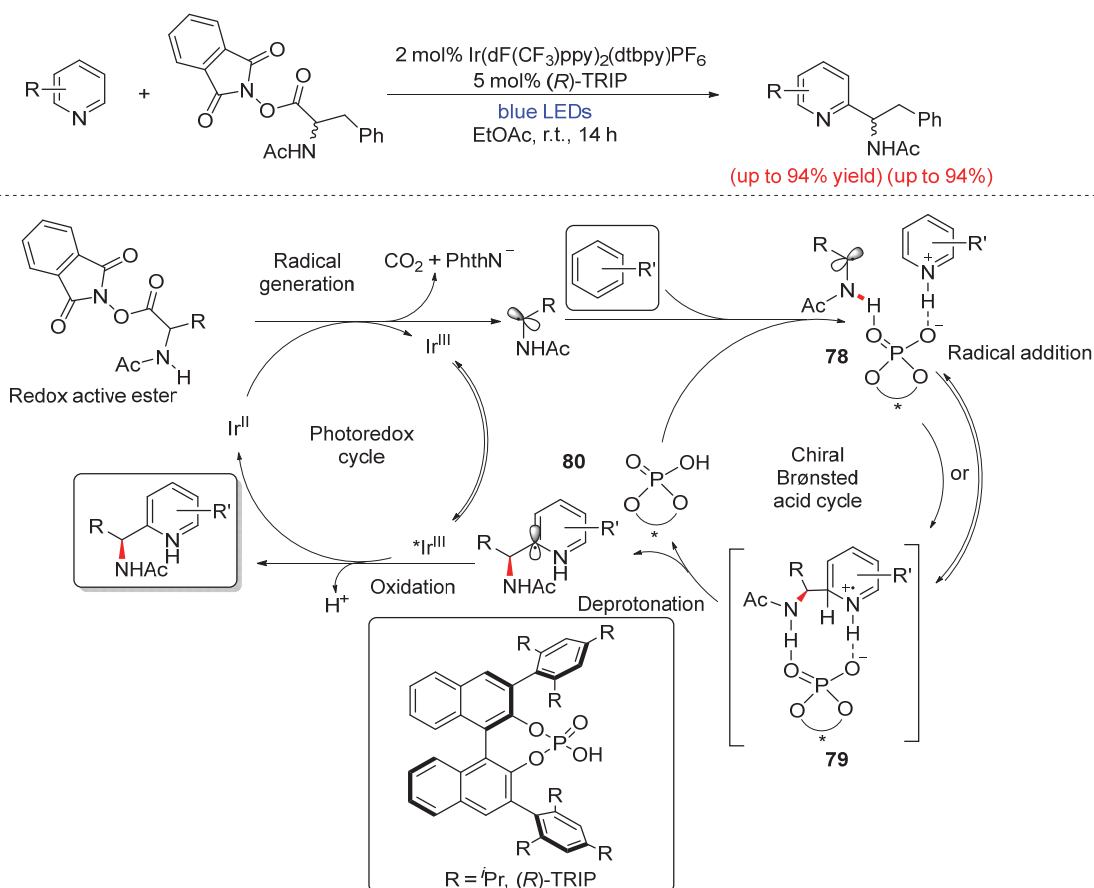


图式 45 光氧化还原/布朗斯特酸共催化 *N*-杂芳烃与 α -氨基酸脱羧偶联

Scheme 45 Photoredox/Brønsted acid co-catalysis enabling decarboxylative coupling of *N*-heteroarenes with α -amino acids

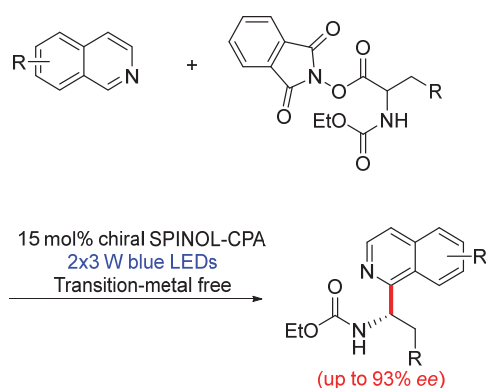


图式 46 共催化 Mannich 反应和 Heck 反应
Scheme 46 Dual catalytic Mannich and Heck reaction



图式 47 光和布朗斯特酸共催化 *N*-杂芳烃与 α -氨基酸不对称脱羧偶联
Scheme 47 Asymmetric decarboxylative coupling of *N*-heteroarenes with α -amino acids by photoredox and Brønsted acid catalysis

对中间胺类离子 **79** 进行去质子化. 这就引入了第二种情况: **79** 的去质子化可能是由产物决定的, 并且在相关的手性磷酸盐或磷酸盐提供的手性环境中的外部碱进行. 在这种情况下, 可逆的自由基加成可能导致这样一种情况, 即 **79** 的各种非对映异构体的相对稳定性和它们去质子化的障碍都可能在决定产物对映选择性方面发挥重要作用. 随后, 江智勇课题组^[64]采用手性磷酸和二氰基吡嗪衍生的生色团(DPZ)光敏剂在可见光下实现了 α -氨基酸衍生物与异喹啉的不对称脱羧偶联反应 (Scheme 48).



图式 48 α -氨基酸脱羧偶联构建异喹啉取代手性胺

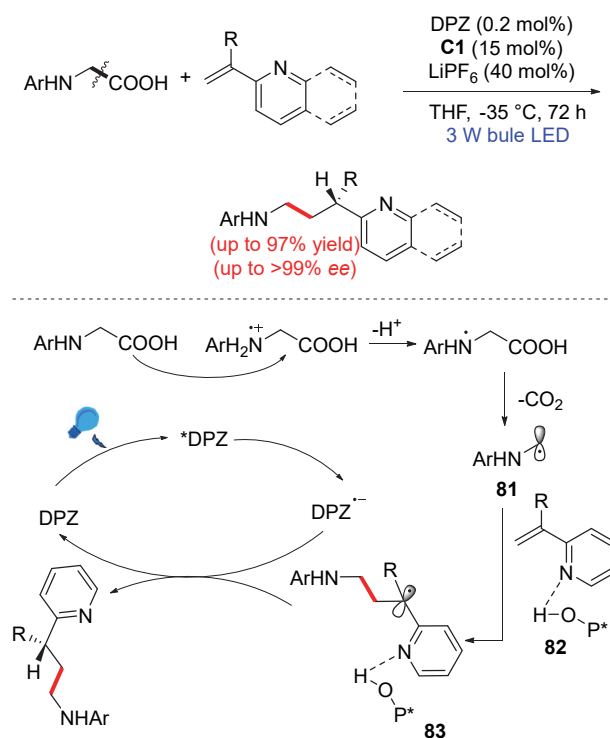
Scheme 48 Decarboxylative of α -amino acids to construct isoquinoline-substituted chiral amines

2018 年, 江智勇课题组^[65]报道了可见光下 DPZ 与手性磷酸双催化体系用于 α -氨基酸的不对称脱羧偶联反应 (Scheme 49).

在该反应中, 多种 α -支链 2-乙烯基吡啶和 2-乙烯基喹啉均能与 N -芳基甘氨酸发生氧化还原反应, 并以良好至优秀收率得到一系列手性 3-(2-吡啶/喹啉)-3-取代胺, 对映选择性高达 99%. 在该反应机理中, $^*\text{DPZ}$ 首先经历单电子转移 (SET) 被还原猝灭, α -氨基酸原位脱羧生成 α -氨基烷基自由基 **81**, 随后与手性磷酸活化的烯烃 **82** 发生共轭加成, 形成自由基中间体 **83**. 值得注意的是, 使用 LiPF_6 作为添加剂可以增加 C_1 的酸度, 从而提高目标产物收率和对映体选择性. 自由基中间体 **83** 经单电子还原形成碳负离子, 而氢键诱导为前手性碳负离子中间体质子化提供了立体中心, 从而使得手性加合物具有高对映选择性.

基于类似催化策略, 他们^[66]报道了 N -芳基甘氨酸与活性酮的不对称自由基偶联反应 (Scheme 50), 以高产率和高 ee 值获得了一系列手性 1,2-氨基醇衍生物, 进一步验证了该双催化模式的可行性, 为光氧化还原和氢键催化的多样性提供了更多的应用可能.

随后, 他们^[67]采用手性磷酸和二氰基吡嗪衍生的



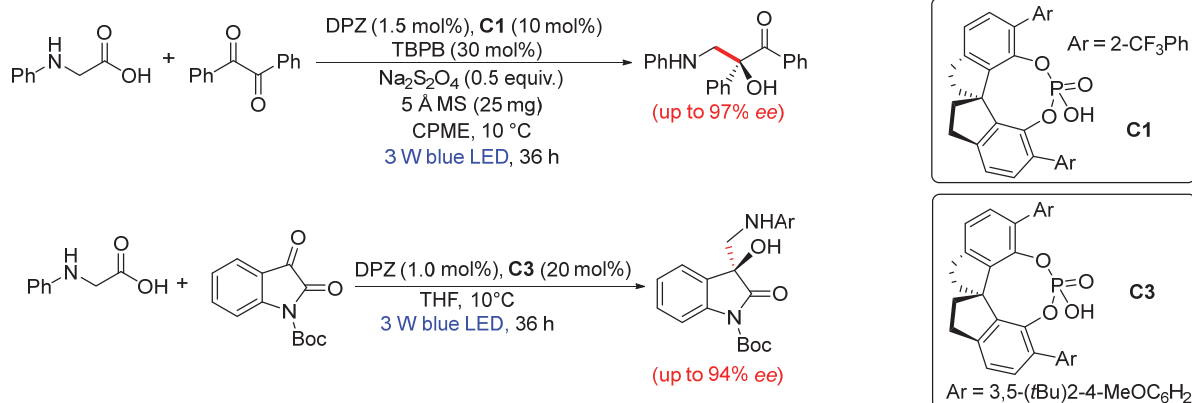
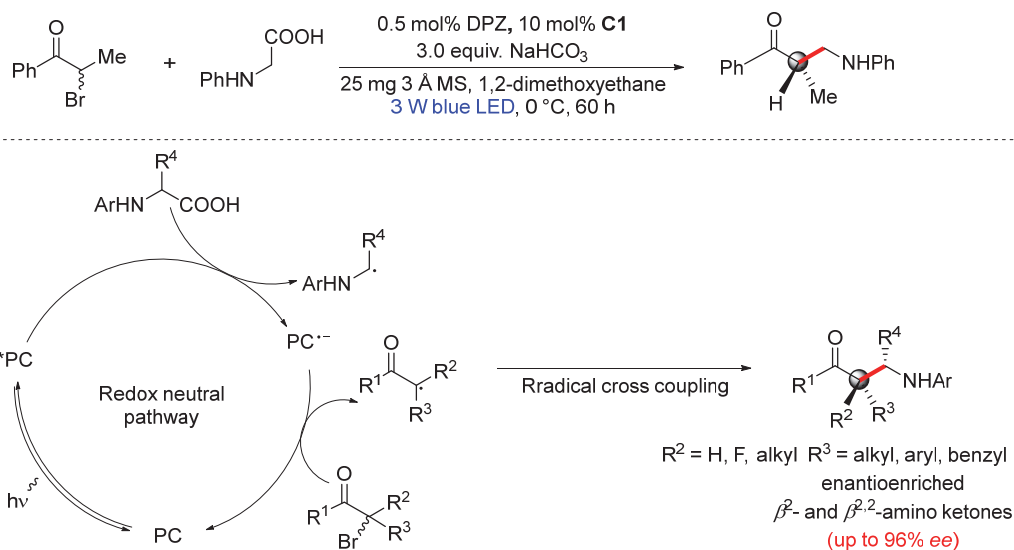
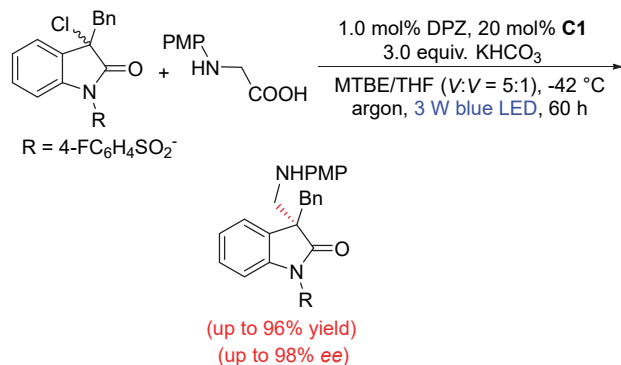
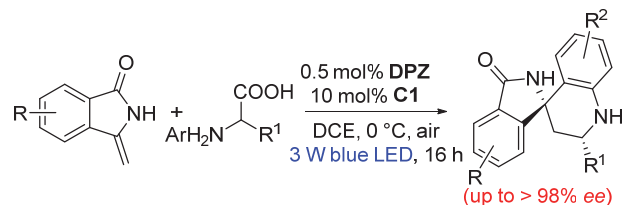
图式 49 光与手性磷酸共催化 α -氨基酸不对称自由基脱羧偶联

Scheme 49 Asymmetric decarboxylative free-radical coupling of α -amino acids by visible-light and chiral phosphoric acid

生色团(DPZ)光敏剂催化体系, 发展了可见光催化 α -氨基酸衍生物与卤代烃衍生物的不对称自由基脱羧偶联反应 (Scheme 51). 手性磷酸催化剂的使用实现了立体和化学选择性的有效控制, 并以令人满意的收率获得一系列手性 β -氨基酮衍生物. 在此工作基础上, 他们^[68]同样利用 DPZ 作为光氧化还原催化剂和手性布朗斯特酸催化剂, 实现了无过渡金属协同催化 (Scheme 52), 该过程主要包括单电子转移氧化还原步骤和对映选择性自由基偶联. 以高收率获得了多种有价值的手性 3-氨基亚甲基-3-取代吡啶, 值得注意的是, 该方法展现了优异的对映选择性和广泛的底物范围.

螺环化合物以其独特的结构和性质在药物化学中占有重要的地位^[69]. 2019 年, 江智勇课题组^[70]报道了 α -氨基酸与烯酰胺衍生物在可见光和手性磷酸催化下的不对称脱羧偶联反应 (Scheme 53). 采用非金属双催化体系, 二氰基吡嗪衍生的生色团(DPZ)有机光敏剂和手性磷酸在可见光下催化 α -氨基酸与烯酰胺衍生物发生脱羧 Povarov 反应, 合成一系列含手性杂螺环化合物, ee 值高达 98%.

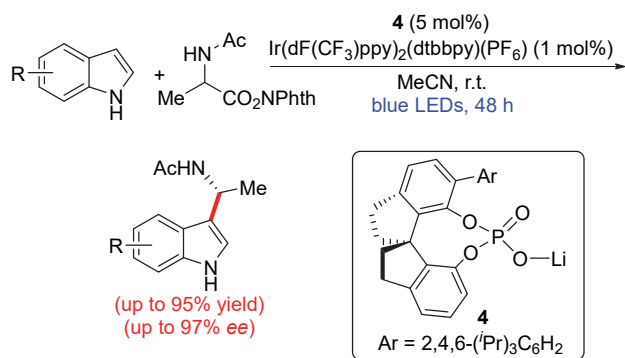
同年, 汪普生等^[71]利用可见光和手性磷酸盐催化体系, 发展了吡啶与 α -氨基酸活性酯的不对称 Friedel-Crafts 反应 (Scheme 54).

图式 50 α -氨基酸与活性酮不对称自由基偶联反应Scheme 50 Asymmetric free radical coupling of α -amino acids with activated ketones图式 51 α -氨基酸与 α -卤代酮不对称自由基脱羧偶联Scheme 51 Asymmetric decarboxylative coupling of α -amino acids with α -halogenated ketones图式 52 α -氨基酸脱羧不对称偶联构建手性 γ -氨基酮Scheme 52 Asymmetric decarboxylative coupling of α -amino acid to construct chiral γ -amino ketones

图式 53 对映选择性脱羧 Povarov 反应

Scheme 53 Enantioselective decarboxylative Povarov reaction

各种吲哚和各种 α -氨基酸活性酯都能以中等至优秀的产率得到高 *ee* 值的氨烷基化产物。该方法通过光催化 α -氨基酸活性酯经两次单电子转移生成的 *N*-酰基亚胺中间体与吲哚发生 Friedel-Crafts 反应, 制备一系列



图式 54 光与手性磷酸盐共催化不对称 Friedel-Crafts 反应
Scheme 54 Visible-light and chiral phosphate-promoted asymmetric Friedel-Crafts reaction

吲哚取代的手性烷基胺衍生物, *ee* 值高达 97%。

4 总结与展望

可见光是绿色清洁的可再生能源, 在有机合成中的应用受到研究者们极大的青睐。可见光催化的有机合成反应具有反应条件温和, 官能团兼容性好以及操作简便等优点, 可以使一些反应条件相对苛刻的有机反应在相对温和的条件下进行, 这为绿色有机合成提供了重要的途径。尽管取得了很大的进步, 但仍然存在挑战, 如新型廉价并且可重复使用的光催化剂开发, 可见光催化的不对称有机合成以及氨基酸脱羧形成的 CO_2 再利用等。随着新型高效光催化剂的开发以及双催化策略的迅速发展, 可见光催化 α -氨基酸的合成转化将为绿色高效的合成方法探索提供更多的可能。

References

- [1] (a) Pollegioni, L.; Servi, S. *Non-natural Amino Acids: Methods and Protocols*, Springer, New York, **2012**.
(b) Hughes, A. B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Wiley VCH, Weinheim, **2011**.
(c) Li, B.; Liu, R.; Liang, R.; Jia, Y. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 448 (in Chinese).
(李保乐, 刘人荣, 梁仁校, 贾义霞, 化学学报, **2017**, *75*, 448.)
(d) Mei, P.; Zhang, Y.; Feng, X. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 1041 (in Chinese).
(梅佩, 张媛媛, 冯霄, 化学学报, **2020**, *78*, 1041.)
- [2] (a) He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.
(b) Soloshonok, V. A.; Izawa, K. In *Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids*, American Chemical Society, Washington DC, **2009**, Vol. 1009.
- [3] Chaloner, P. A. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *337*, 431.
- [4] Li, J. L.; Shi, J.; Yu, Q. W.; Wang, W. Q.; Yang, J. M.; Lv, J. *Fine Chem.* **2019**, *36*, 1501 (in Chinese).
(李佳霖, 石坚, 余秦伟, 王为强, 杨建明, 吕剑, 精细化工, **2019**, *36*, 1501.)
- [5] (a) Wei, Y.; Hu, P.; Zhang, M.; Su, W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864.
(b) Cornella, J.; Edwards, J. T.; Qin, T.; Kawamura, S.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Gianatassio, R.; Schmidt, M.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2174.
(c) Jin, J.; Zhang, F.; Wang, Y. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 889 (in Chinese).
(靳继康, 张凤莲, 汪义丰, 化学学报, **2019**, *77*, 889.)
- [6] Xuan, J.; Zhang, Z. G.; Xiao, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632.
- [7] Jin, Y.; Fu, H. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 368.
- [8] Tong, Z.; Wang, N. X.; Xing, Y. J. *Org. Chem.* **2018**, *83*, 7559.
- [9] Guo, J.; Xie, Y.; Wu, Q.-L. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 16202.
- [10] (a) Xie, J.; Jin, H.; Xu, P.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36.
(b) Chen, J.; Cen, J.; Xu, X.; Li, X. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 349.
(c) Yang, H.-Q.; Chen, Q.-Q.; Liu, F.; Shi, R.; Chen, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 676.
- [11] Zuo, Z.; MacMillan, D. W. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257.
- [12] Noble, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602.
- [13] Chu, L.; Ohta, C.; Zuo, Z.; MacMillan, D. W. J. *Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886.
- [14] Inuki, S.; Sato, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; Fujimoto, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1248.
- [15] Vaillant, F. L.; Courant, T.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 11200.
- [16] Vaillant, F. L.; Wodrich, M. D.; Waser, J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1790.
- [17] McCarver, S. J.; Qiao, J. X.; Carpenter, J.; Borzilleri, R. M.; Poss, M. A.; Eastgate, M. D.; Miller, M. M.; MacMillan, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 728.
- [18] Lovett, G. H.; Sparling, B. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3494.
- [19] Millet, A.; Lefebvre, Q.; Rueping, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13464.
- [20] Jin, Y.; Yang, H.; Fu, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6400.
- [21] Li, J.; Lefebvre, Q.; Yang, H.; Zhao, Y.; Fu, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10299.
- [22] Zhang, M.-J.; Schroeder, G. M.; He, Y.-H.; Guan, Z. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 96693.
- [23] He, Y.-H.; Xiang, Y.; Yang, D.-C.; Guan, Z. *Green Chem.* **2016**, *18*, 5325.
- [24] Zhang, G.-Y.; Xiang, Y.; Guan, Z.; He, Y.-H. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 1937.
- [25] Gao, F.; Wang, J. T.; Liu, L. L.; Ma, N.; Yang, C.; Gao, Y.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8533.
- [26] Noble, A.; Mega, R. S.; Pfisterer, D.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2155.
- [27] Shao, T.; Yin, Y.; Lee, R.; Zhao, X.; Chai, G.; Jiang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1754.
- [28] Kolmel, D. K.; Loach, R. P.; Knauber, T.; Flanagan, M. E. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 2159.
- [29] Bloom, S.; Liu, C.; Kolmel, D. K.; Qiao, J. X.; Zhang, Y.; Poss, M. A.; Ewing, W. R.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 205.
- [30] Ji, J.-J.; Zhu, Z.-Q.; Xiao, L.-J.; Guo, D.; Zhu, X.; Tang, J.; Wu, J.; Xie, Z.-B.; Le, Z.-G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3693.
- [31] Zhou, Z.; Nie, X.; Harms, K.; Riedel, R.; Zhang, L.; Meggers, E. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 1512.
- [32] Liu, X.; Yin, Y.; Jiang, Z. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11527.
- [33] Yang, H.; Wei, G.; Jiang, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9599.
- [34] Wang, Y. T.; Fu, M. C.; Zhao, B.; Shang, R.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2495.
- [35] Shao, M.; Liang, H.; Liu, Y. L.; Qin, W.; Li, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 782.
- [36] Si, Y.-F.; Chen, X.-L.; Fu, X.-Y.; Sun, K.; Song, X.; Qu, L.-B.; Yu, B. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, *8*, 10740.
- [37] Si, Y. F.; Sun, K.; Chen, X. L.; Fu, X. Y.; Liu, Y.; Zeng, F. L.; Shi, T.; Qu, L. B.; Yu, B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6960.
- [38] Gueret, R.; Pelinski, L.; Bousquet, T.; Sauthier, M.; Ferey, V.; Bigot, A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5157.
- [39] Pan, S.; Jiang, M.; Zhong, G.; Dai, L.; Zhou, Y.; Wei, K.; Zeng, X. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 4043.
- [40] Pan, S.; Jiang, M.; Hu, J.; Xu, R.; Zeng, X.; Zhong, G. *Green Chem.* **2020**, *22*, 336.
- [41] Li, H. H.; Li, J. Q.; Zheng, X.; Huang, P. Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*,

- 876.
- [42] Bao, Q. F.; Li, M.; Xia, Y.; Wang, Y. Z.; Zhou, Z. Z.; Liang, Y. M. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1107.
- [43] Liao, L.-L.; Cao, G.-M.; Jiang, Y.-X.; Jin, X.-H.; Hu, X.-L.; Chruma, J. J.; Sun, G.-Q.; Gui, Y.-Y.; Yu, D.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 2812.
- [44] Zhou, C.; Li, M.; Sun, J.; Cheng, J.; Sun, S. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2895.
- [45] Hu, W.; Zhan, Q.; Zhou, H.; Cao, S.; Jiang, Z. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 6543.
- [46] Yang, J.; Song, M.; Zhou, H.; Qi, Y.; Ma, B.; Wang, X.-C. *Green Chem.* **2021**, 23, 5806.
- [47] Wang, J.-X.; Wang, Y.-T.; Zhang, H.; Fu, M.-C. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 4466.
- [48] Li, Y.; Dai, C.; Xie, S.; Liu, P.; Sun, P. *Org. Lett.* **2021**, 23, 5906.
- [49] (a) Nicewicz, D. A.; Macmillan, D. *Science* **2008**, 322, 77.
(b) Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756.
- [50] (a) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; Macmillan, D. W. C. *Science* **2016**, 47, 1304.
(b) Zhang, H.-H.; Yu, S. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 832 (in Chinese).
(张洪浩, 俞寿云, 化学学报, **2019**, 77, 832.)
- [51] Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, 345, 437.
- [52] Oderinde, M. S.; Varela-Alvarez, A.; Aquila, B.; Robbins, D. W.; Johannes, J. W. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7642.
- [53] Zuo, Z.; Cong, H.; Li, W.; Choi, J.; Fu, G. C.; MacMillan, D. W. J. *Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1832.
- [54] Zhang, H.; Zhang, P.; Jiang, M.; Yang, H.; Fu, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1016.
- [55] Fan, L.; Jia, J.; Hou, H.; Lefebvre, Q.; Rueping, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16437.
- [56] Cartwright, K. C.; Lang, S. B.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2933.
- [57] Cartwright, K. C.; Tunge, J. A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 11801.
- [58] Kolmel, D. K.; Meng, J.; Tsai, M. H.; Que, J.; Loach, R. P.; Knauber, T.; Wan, J.; Flanagan, M. E. *ACS Comb. Sci.* **2019**, 21, 588.
- [59] Yue, H.; Zhu, C.; Kancherla, R.; Liu, F.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 5738.
- [60] Zhang, Y.; Mao, L.-L.; Hu, S.; Luan, Y.; Cong, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 681.
- [61] Cheng, W.-M.; Shang, R.; Fu, Y. *ACS Catal.* **2017**, 7, 907.
- [62] Fu, M.-C.; Shang, R.; Zhao, B.; Wang, B.; Fu, Y. *Science* **2019**, 363, 1429.
- [63] Proctor, R. S. J.; Davis, H. J.; Phipps, R. J. *Science* **2018**, 360, 419.
- [64] Liu, X.; Liu, Y.; Chai, G.; Qiao, B.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6298.
- [65] Yin, Y.; Dai, Y.; Jia, H.; Li, J.; Bu, L.; Qiao, B.; Zhao, X.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6083.
- [66] Liu, Y.; Liu, X.; Li, J.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 8094.
- [67] Li, J.; Kong, M.; Qiao, B.; Lee, R.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2445.
- [68] Zeng, G.; Li, Y.; Qiao, B.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11362.
- [69] Zhang, Z.; Song, X.; Li, G.; Li, X.; Zheng, D.; Zhao, X.; Miao, H.; Zhang, G.; Liu, L. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 1423.
- [70] Li, J.; Gu, Z.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 12916.
- [71] Shen, M. L.; Shen, Y.; Wang, P. S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2993.

(Lu, Y.)