

可见光催化非苄位的对映选择性自由基氘代反应

张 斌 陈加荣*

(华中师范大学化学学院 武汉 430079)

Enantioselective Radical Deuteration of Non-Benzyllic Positions via Visible Light Catalysis

Zhang, Bin Chen, Jiarong*

(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

氘原子是自然界中广泛存在的氢的一种稳定的非放射性同位素, 氘原子与氢原子的一个中子之差, 使得它与氢原子相似又具有不同的性质. 由于原子质量的差异造成了碳氢键与碳氘键的键能不同, 所以碳氘键的解离能要比碳氢键的解离能更高. 因此, 当化合物中氢原子在氘代后通常对其反应性和稳定性产生重大影响^[1]. 在药物化学领域, 氘原子的掺入是改变药物吸收、分布、代谢和排泄特性的常用策略^[2]. 另外, 氘原子效应在光谱学、质谱学以及机理研究中也有着广泛的应用.

近些年来, 随着新型催化模式的不断发展, 区域选择性的氘代反应已经引起广泛研究兴趣^[2-3], 相比之下, 有关不对称氘代反应的研究仅有少量报道. 已报道的方法大多需要使用昂贵或结构复杂的氘源或氘代位置受限于苄位手性中心, 这些方法普遍经历双电子反应过程^[4-5]. 从形式上看, 氘原子以氘负离子(D^-)或氘正离子(D^+)的形式引入到手性中心, 而有关通过不对称氘原子转移的自由基反应途径来构建氘代手性中心的报道相对较少(Scheme 1a). 近几年来, Hyster 等^[6-7]在光酶催化机理探究中, 尝试了一系列氘代标记实验, 这些实验表明自由基过程也是实现不对称氘代反应的一个潜在途径. 受以上工作的启发, 上海交通大学化学化工学院叶俊涛和拉里奥哈大学 Funes-Ardoiz 课题组^[8]发展了一类可见光和手性硫醇协同催化的自由基氘代方法, 高效、高选择性地实现了环外烯烃的非苄位不对称氘硼化、氘硅化、氘磷化和氘二氟烷基化反应(Scheme 1b).

该方法使用多肽或糖衍生的硫醇作为手性催化剂, 廉价的重水为氘源, 高对映选择性和高氘代率地合成了一系列含氘手性化合物. 作者发现, 使用 Knowles 和

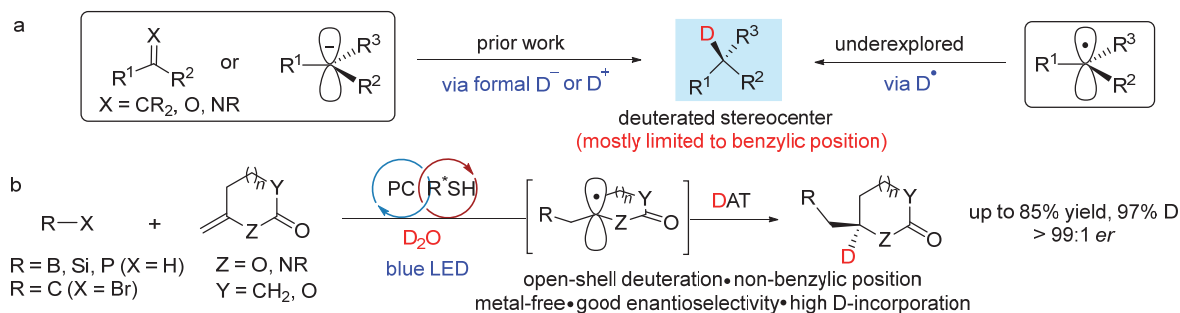
Miller 等^[9]发展的半胱氨酸衍生的多肽硫醇 **S5** 为手性氢原子转移(HAT)催化剂、4DPAIPN 为光敏剂, 可以以较高的对映选择性和氘代率实现不对称氘硼化和氘硅化反应. 反应适用于含有不同取代基的氮杂卡宾硼烷($NHC-BH_3$)和硅烷底物, 以及基于 2-哌啶酮和 2-吡咯烷酮的环外烯烃. 对于不对称的氘磷化反应, 甘露糖衍生的硫醇 **S8** 表现出最优的对映选择性(Scheme 2a).

随后, 该作者也将反应成功拓展到烯烃的氘烷基化反应, 在使用溴代二氟乙酰胺作自由基前体, 汉斯酯作为电子给体的条件下, 成功得到了一系列烯烃不对称氘烷基化产物(Scheme 2b).

一系列机理研究实验证明了反应经历自由基过程. 此外 Stern-Volmer 淬灭实验也表明, 对激发态光敏剂起更有效淬灭作用的是硫醇催化剂而非底物. 同时, 在重水存在时, 硫醇的淬灭效果大大提升, 该作者认为重水在反应中不仅起着氘源的作用, 还作为质子耦合电子转移(PCET)过程中质子的受体促进了硫自由基的形成. 此外, 作者通过密度泛函理论(DFT)计算进一步探究了反应的高对映选择性的原因, 主要是由硫醇中脯氨酸片段与底物中氮上苯环之间较强的 C—H- π 相互作用所造成的.

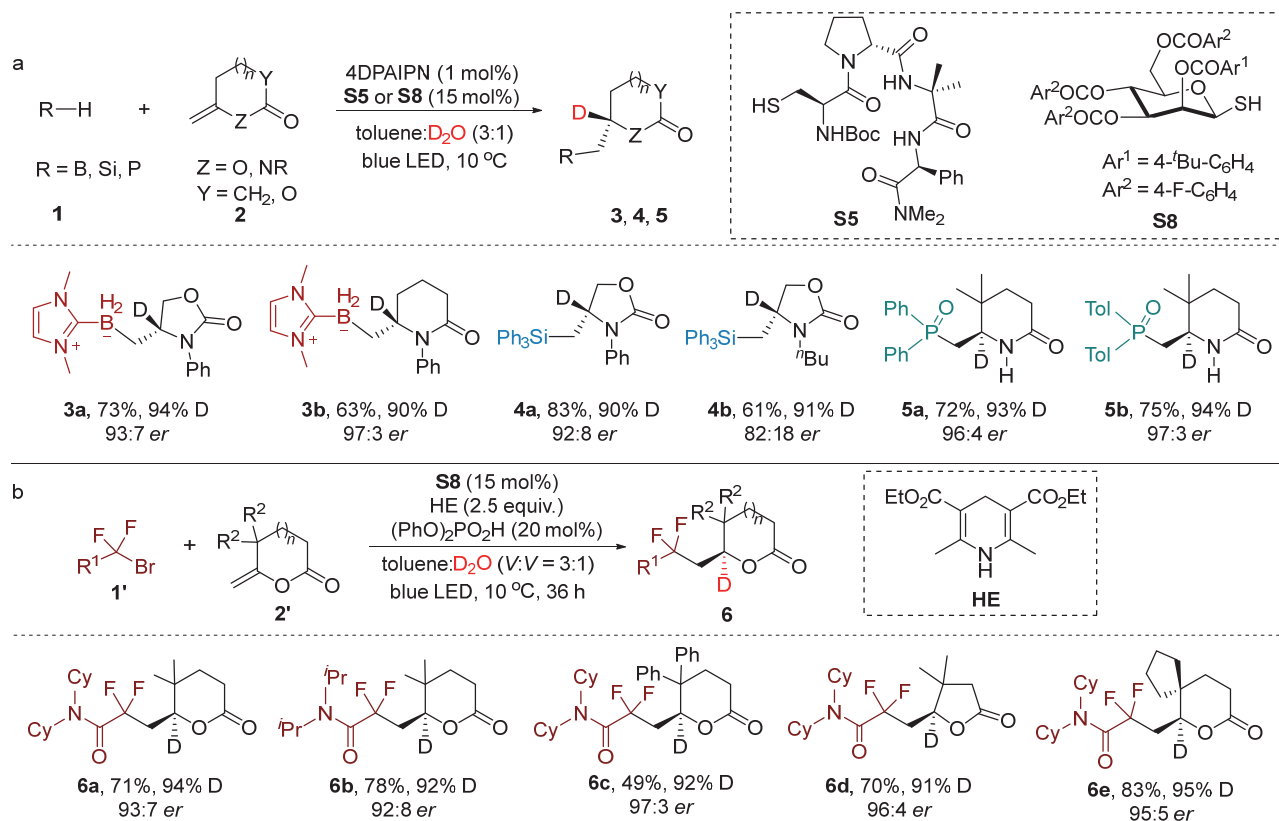
最后作者提出了可能的反应机理: 首先, 被可见光激发的光催化剂与硫醇通过 PCET 过程产生硫自由基, 该自由基与含有氢原子的底物发生氢原子转移(HAT)并新产生的自由基物种, 该自由基物种与烯烃加成生成潜手性的碳自由基, 该碳自由基再与原位生成的氘代硫醇发生立体选择性的氘原子转移反应(DAT)得到最终产物. 同时产生的硫自由基会被还原态的光催化剂还原,

* Corresponding author. E-mail: chenjiarong@mail.ccnu.edu.cn. Published online October 12, 2022.



图式 1 含氘手性中心的不对称构建策略

Scheme 1 Strategies for the construction of deuterated stereocenters.



图式 2 可见光催化的对映选择性自由基氘代反应底物范围

Scheme 2 Substrate scope of visible-light photocatalyzed enantioselective radical deuteration reaction

并质子化完成催化循环重新生成基态的光催化剂。

总之, 叶俊涛和 Funes-Ardoiz 课题组通过结合有机催化与光催化发展了氘原子转移策略, 并成功实现了烯烃的高对映选择性自由基官能团化反应, 合成了一系列手性的非苯位氘代化合物, 对于氘代药物的研发与合成具有重要意义。另外, 该研究对发展其他类型基于氢原子转移路径的不对称反应也具有重要的参考意义。

References

- [1] Zhou, R.; Ma, L.; Yang, X.; Cao, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 426.
- [2] Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.
- [3] Kopf, S.; Bourriquen, F.; Li, W.; Neumann, H.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 6634.
- [4] Li, B.; Chen, J.; Zhang, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7329.
- [5] Sakamoto, T.; Mori, K.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3312.
- [6] Emmanuel, M. A.; Greenberg, N. R.; Oblinsky, D. G.; Hyster, T. K. *Nature* **2016**, *540*, 414.
- [7] Biegasiewicz, K. F.; Cooper, S. J.; Gao, X.; Oblinsky, D. G.; Kim, J. H.; Garfinkle, S. E.; Joyce, L. A.; Sandoval, B. A.; Scholes, G. D.; Hyster, T. K. *Science* **2019**, *364*, 1166.
- [8] Shi, Q.; Xu, M.; Chang, R.; Ramanathan, D.; Peñin, B.; Funes-Ardoiz, I.; Ye, J. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 4453.
- [9] Shin, N. Y.; Ryss, J. M.; Zhang, X.; Miller, S. J.; Knowles, R. R. *Science* **2019**, *366*, 364.

(Lu, Y.)