

连续光诱导电子转移促进的环胺碳-氮键断裂羧基化反应研究

朱梦伟 夏纪宝*

(中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

Cleavage and Carboxylation of C—N Bonds in Cyclic Amines via Consecutive Photo-induced Electron Transfer

Zhu, Mengwei Xia, Jibao*

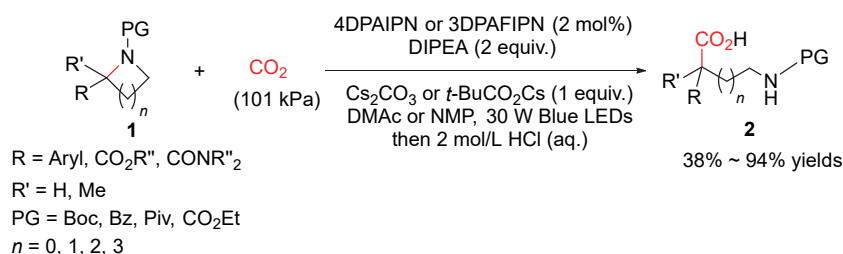
(State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

近年来由于温室效应不断加剧, 全球气候变暖仍在持续. 导致温室效应的主要气体之一是二氧化碳(CO₂), 同时 CO₂ 也是价廉易得的 C1 合成子, 因此 CO₂ 的催化转化与利用具有重要的意义. 以 CO₂ 为羧基源的羧基化反应研究具有悠久的历史, 获得了化学家们的广泛关注^[1-4]. 这些羧基化反应具有比较好的适用性与可行性, 已经在天然产物和药物分子的合成中得到了一定的应用. 近年来, 可见光氧化还原催化因其绿色、高效及安全的特点已成为有机合成化学中的一种高效工具, 在发展反应新策略和开发新反应方面表现出巨大的潜力. 通常而言, 具有单光子吸收过程的激发态光催化剂还原能力有限[一般 > -2.2 V (vs SCE)], 其难以实现具有较低还原电位的化合物的还原反应. 相比之下, 连续光诱导电子转移(ConPET)可在一个催化剂循环周期内吸收两个光子, 从而使激发态的光催化剂体系具有更强的还原能力[可以低至 -3.4 V (vs SCE)], 进而可以实现具有较低还原电位的化合物的还原反应^[5-8]. 这种反应

模式为相对惰性的化合物的活化与转化提供了新的机会. 然而, 该策略极少被用于 CO₂ 的羧基化反应中^[8].

氨基酸是广泛存在于天然产物、药物小分子、生物大分子和各种材料中的结构基元. 除了研究和应用最广泛的 α -氨基酸, 氨基连在碳链其他位置的氨基酸, 如 β -和 γ -氨基酸等在合成和药物化学等领域也备受关注. 从易得的原料出发, 以 CO₂ 为羧基源, 通过羧基化反应来合成氨基酸化合物是一种相对简单直接的方法. 该策略已经被较多地应用于合成 α -氨基酸, 但是用来合成 β -、 γ -、 δ -和 ε -氨基酸的报道非常少见^[8].

最近, 四川大学化学学院余达刚和叶剑衡团队^[10]通过精妙的设计, 以环状胺类化合物和 CO₂ 为原料, 使用连续光诱导电子转移策略, 在可见光氧化还原催化下, 实现了环胺的选择性碳-氮键还原断裂羧基化反应(Scheme 1). 该反应在 101 kPa 的 CO₂ 氛围下进行, 以优秀收率得到了 β -、 γ -、 δ -和 ε -氨基酸产物, 提供了一种通用的策略来实现氨基酸类化合物的合成.



□ Consecutive photo-induced electron transfer

□ Ring-opening of cyclic amines

□ Synthesis of β -, γ -, δ -, and ε -amino acids

图式 1 光催化环状胺的碳-氮键断裂羧基化反应

Scheme 1 Photocatalytic cleavage and carboxylation of C—N bonds in cyclic amines

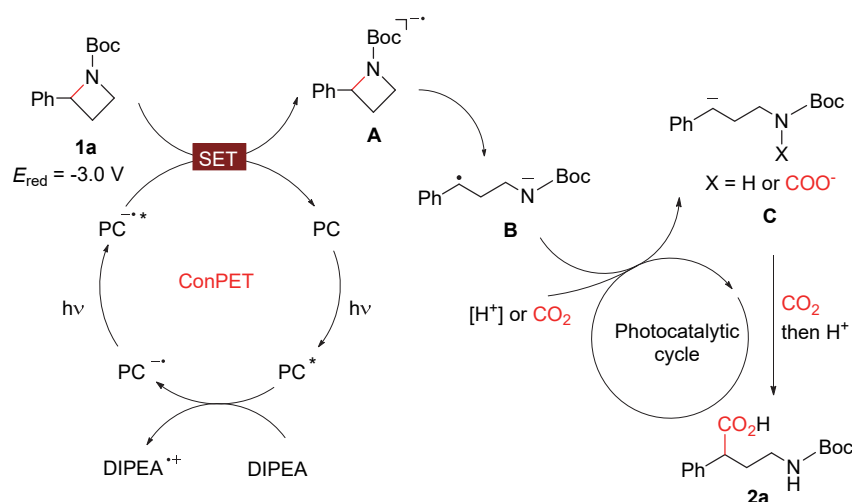
* Corresponding author. E-mail: jibaomia@licp.cas.cn. Published online May 11, 2023.

该反应条件温和, 无过渡金属参与, 选择性高, 官能团耐受性好. 该反应的环胺底物氮原子的 α 位可以容忍一系列官能团, 如芳环、酯基和酰胺等, 反应选择性在氮 α 位有取代基的一侧发生碳-氮键断裂开环反应. 氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷和哌啶类化合物在可见光氧化还原催化下发生开环羧基化反应, 构建了 β 、 γ 、 δ -和 ε -氨基酸. 反应很容易放大到克级, 产物可以进行多样性转化, 体现了该方法的实用性. 例如底物氮原子上叔丁氧羰基保护的 2-苯基氮杂环丁烷(**1a**)与 CO_2 在标准条件下进行开环羧基化反应, 可以以 71% 的克级产率得到 γ -氨基酸衍生物 **2a**. 化合物 **2a** 脱除叔丁氧羰基保护基后, 就是一种具有重要生物活性的氨基酸小分子化合物.

作者进行了一系列机理方面的研究, 包括原位核磁实验, 以证明连续光诱导电子转移过程. 通过这些实验, 作者提出了如 Scheme 2 所示的反应机理(以底物 **1a** 为例). 蓝光 LED 灯照射光催化剂 4DPAIPN 或者 3DPAFIPN (PC) 得到激发态光催化剂 PC^* , 激发态光催

化剂被还原剂二异丙基乙基胺(DIPEA)还原得到 PC^- 和自由基阳离子 $\text{DIPEA}^{\bullet+}$. 在光照条件下, PC^- 可以继续吸收一个光子形成 $\text{PC}^{\bullet-}$, 该物种具有更强的还原能力. 然后, 氮杂环丁烷底物 **1a** 和 $\text{PC}^{\bullet-}$ 之间发生单电子转移反应(SET), 产生自由基负离子 **A**, 同时再生光催化剂 PC. 中间体 **A** 发生选择性碳-氮键断裂得到中间体 **B**. 随后 **B** 发生氮负离子的质子化或羧基化, 同时在另一光催化循环中还原碳自由基生成碳负离子中间体 **C**, 最后亲核进攻 CO_2 得到羧酸盐, 进而酸化得到氨基酸产物 **2a**.

总之, 余达刚、叶剑衡团队通过连续光诱导电子转移策略, 使用惰性的环胺化合物为底物, 以 CO_2 为羧基源, 巧妙地发展了环胺选择性碳-氮键断裂开环羧基化反应, 实现了 β 、 γ 、 δ -和 ε -氨基酸化合物的简洁高效合成. 该方法通过精准的设计, 使用简单的原料, 提供了一种合成 β 、 γ 、 δ -和 ε -氨基酸的新策略, 在合成化学和药物化学等领域具有广泛的潜在应用价值.



图式 2 可能的反应机理
Scheme 2 Possible reaction mechanism

References

- [1] Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803.
- [2] Zhang, Z.; Ye, J.-H.; Ju, T.; Liao, L.-L.; Huang, H.; Gui, Y.-Y.; Zhou, W.-J.; Yu, D.-G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10871.
- [3] Ye, J.-H.; Ju, T.; Huang, H.; Yu, D.-G. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2518.
- [4] Dou, Q.; Wang, T.; Li, S.; Fang, L.; Zhai, H.; Cheng, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4257 (in Chinese). (窦谦, 汪太民, 李嗣锋, 房丽晶, 翟宏斌, 程斌, 有机化学, **2022**, *42*, 4257.)
- [5] Glaser, F.; Kerzig, C.; Wenger, O. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10266.
- [6] Ghosh, I.; Ghosh, T.; Bardagi, J. I.; König, B. *Science* **2014**, *346*, 725.
- [7] Xu, J.; Cao, J.; Wu, X.; Wang, H.; Yang, X.; Tang, X.; Toh, R. W.; Zhou, R.; Yeow, E. K. L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13266.
- [8] Song, L.; Wang, W.; Yue, J.-P.; Jiang, Y.-X.; Wei, M.-K.; Zhang, H.-P.; Yan, S.-S.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 832.
- [9] 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.
- [10] Chen, L.; Qu, Q.; Ran, C.-K.; Wang, W.; Zhang, W.; He, Y.; Liao, L.-L.; Ye, J.-H.; Yu, D.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202217918.

(Zhao, C.)