

可见光诱导对映选择性和化学发散性三组分自由基串联反应

刘 平 孙培培*

(南京师范大学化学与材料科学学院 南京 210023)

Visible-Light-Induced Enantioselective Chemodivergent Three-Component Radical Tandem Reactions

Liu, Ping Sun, Peipei*

(School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023)

在新药发现的过程中, 传统的目标导向合成难以满足快速构建结构多样化的小分子化合物库的要求. 发散性合成(Chemodivergent Synthesis)利用相同的原料, 通过控制反应中间过程, 可以化学选择性地合成出多种不同类型的分子^[1]. 自由基是高活性的反应物种, 在发散性合成中有很大的潜在应用价值, 然而, 自由基的高活性往往导致其在发散性合成中的化学选择性难于控制. 目前上市或临床的小分子药物, 手性药物占有很大的比例. 如何通过自由基参与的发散性合成构建手性分子并实现高活性的自由基的手性控制是一个富有挑战性的科学难题. 自由基参与的串联反应也是快速构建复杂多样的有机化合物一把利器^[2]. 因此, 如何对映选择性和化学发散性地实现自由基串联反应是一个值得研究的科学问题.

2-(1*H*)-喹喔啉酮衍生物广泛存在于天然产物和药物分子中, 表现出抗严重急性呼吸综合征(SARS)病毒、抗菌、抗肿瘤等多样的生物和药理活性^[3]. 因此, 2-(1*H*)-喹喔啉酮衍生物的合成受到不少化学家的青睐. 前期的研究主要是通过光催化诱导^[4-5]或电化学促进^[6-7]的自由基反应在其C3位进行C—H官能化, 引入各种各样的基团, 但没有报道不对称的 Minisci 型反应在该杂环C3位进行对映选择性修饰. 近日, 河南师范大学化学化工学院江智勇课题组^[8]实现了自由基反应途径的对映选择性发散合成, 并通过可见光不对称催化三组分串联反应构建了系列功能化手性的 2-(1*H*)-喹喔啉酮衍生物 (Scheme 1).

该研究团队通过手性磷酸(CPA)和有机光敏剂 DPZ (结构见 Scheme 1)协同催化, 首先利用 α -溴代芳基酮、芳基乙烯、2-(1*H*)-喹喔啉酮三组分自由基串联反应, 对

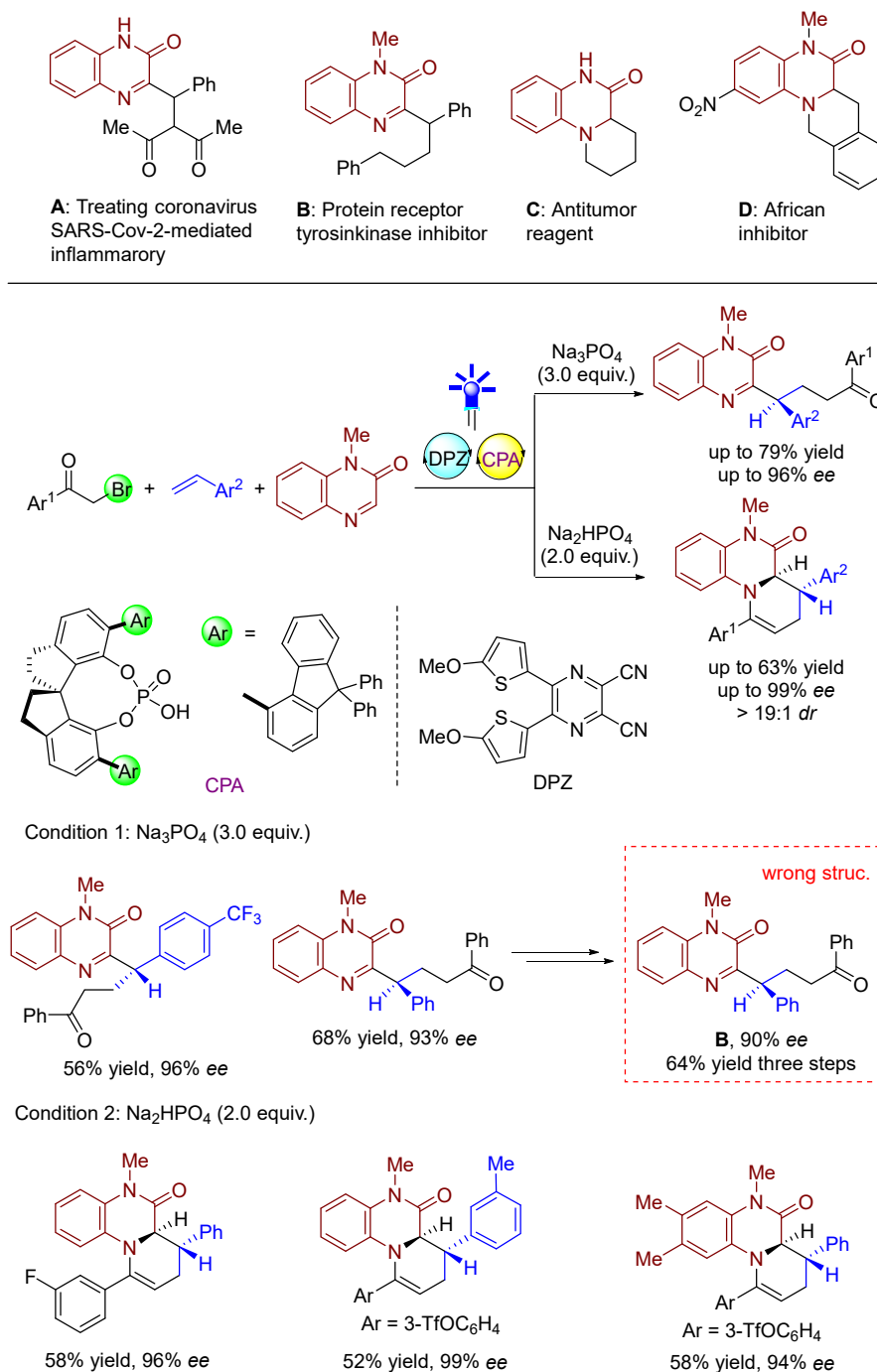
映选择性地 2-(1*H*)-喹喔啉酮的 C3 位引入手性的叔碳原子, *ee* 值最高达 96%. 有趣的是, 当使用相同的底物时, 仅将无机碱由 Na_3PO_4 改为 Na_2HPO_4 , 就可以 *ee* 值最高达 99%和 *dr* 值大于 10:1 地获得一系列二氢喹喔啉酮为母核的稠环产物, 从而通过对反应体系 pK_a 的微弱调控, 构建两个不同系列的杂环化合物库.

该方法反应底物简便易得, 反应条件温和, 对映选择性和非对映选择性高, 对不同的 α -溴代芳基酮、芳基乙烯和 2-(1*H*)-喹喔啉酮都有很好的兼容性. 值得一提的是, 为了考察反应的实用性, 作者选择 Na_3PO_4 存在下得到的某产物, 经过羰基还原、消除和碳碳双键还原等三步转化, 以高达 64%的总产率、90% *ee* 的纯度合成了蛋白质受体酪氨酸激酶抑制剂分子 **B** (Scheme 1).

为了探索反应的机理, 作者设计了一些控制实验并进行了深入地研究. Stern-Volmer 实验显示, 底物 2-溴苯乙酮、苯乙烯和 1-甲基-2-(1*H*)-喹喔啉酮均未表现出对激发态的光敏剂(*DPZ)的荧光猝灭现象, 说明该反应的启动不是直接的氧化/还原猝灭过程, 可能是体系中产生游离的溴自由基或溴负离子引发的. 作者在 Na_2HPO_4 存在下得到二氢喹喔啉酮衍生物的同时, 还分离到含溴的副产物 **9**, 表明在反应体系中形成了溴自由基($\text{Br}\cdot$). 随后, 作者通过密度泛函理论(DFT)计算对产物 **4** 和 **5** 形成的最优路径进行了详细的分析.

作者提出了三组分自由基串联反应的可能机理 (Scheme 2). 首先, 由激发态的*DPZ 对溴负离子的单电子氧化引发, 生成的 $\text{DPZ}^{\cdot-}$ 随后还原底物 α -溴代芳基酮 **1**, 完成 DPZ 的催化循环, 并产生自由基 **5**. **5** 与芳基乙烯 **2** 加成生成 α -芳基自由基 **6**. 随后, 自由基 **6** 进攻手性磷酸 CPA (C1)活化的底物 2-(1*H*)-喹喔啉酮的 C3

* Corresponding author. E-mail: sunpeipei@njnu.edu.cn. Published online October 18, 2023.



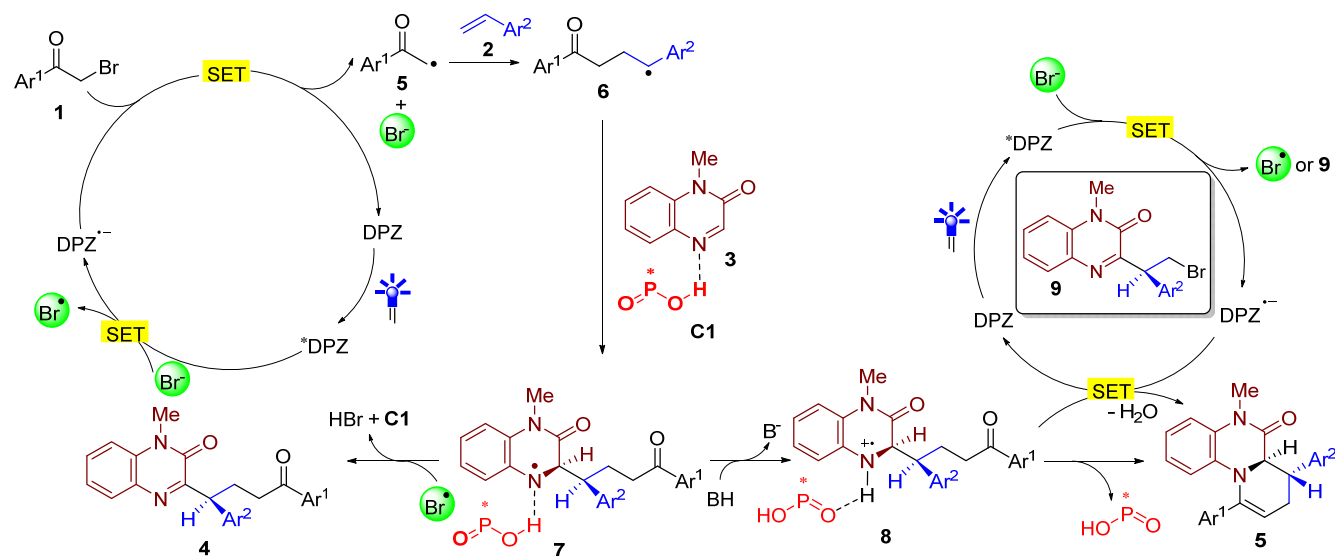
图式 1 可见光诱导对映选择性化学发散的三组分自由基串联反应

Scheme 1 Visible-light-induced enantioselective chemodivergent three-component radical tandem reactions

位,生成自由基中间体 **7**. 此时,在稍强的无机碱 Na_3PO_4 存在时,更容易通过溴自由基对中间体 **7** 的攫氢过程生成 2-(1*H*)-喹喔啉酮衍生物 **4**. 另一方面,中间体 **7** 也是形成二氢喹喔啉酮产物 **5** 的关键中间体. DFT 计算结果表明在 Na_2HPO_4 (比 Na_3PO_4 更弱的无机碱)存在时,中间体 **7** 更容易形成质子化的自由基阳离子 **8**,其接着发生单电子还原,最后分子内环化脱水得到产物 **5**. CPA 与底物形成的氢键作用对立体选择性调控起着重

要的作用.

江智勇研究团队建立的可见光诱导对映选择性化学发散的三组分自由基串联反应合成手性的 2-(1*H*)-喹喔啉酮和二氢喹喔啉酮衍生物的高效方法,是首例自由基不对称选择性发散合成的报道,该方法可应用于更多的缺电子的含氮杂环或芳环的官能化修饰,并有望在加快新药研发的进程方面发挥重要作用。



图式 2 可能的机理

Scheme 2 Proposed mechanism

References

- [1] Beletskaya, I. P.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 7101.
- [2] Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813.
- [3] Carta, A.; Piras, S.; Loriga, G.; Paglietti, G. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1179.
- [4] Dai, C.; Zhan, Y.; Liu, P.; Sun, P. *Green Chem.* **2021**, *23*, 314.
- [5] Zhang, M.; Zhang, J.; Zhou, Y.; He, Y.; Wu, J.; Zheng, D. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4113.
- [6] Dou, G.-Y.; Jiang, Y.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2392.
- [7] Niu, K.; Song, L.; Hao, Y.; Liu, Y.; Wang, Q. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11673.
- [8] Ma, C.; Shen, J.; Qu, C.; Shao, T.; Cao, S.; Yin, Y.; Zhao, X.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 20141.

(Cheng, F.)