

苯酚助力可见光诱导铜催化下氨基酸衍生物的不对称脱氨芳基化反应

田 宇^{a,b} 刘心元^{*,a,b}^(a) 南方科技大学 深圳格拉布斯研究院 广东深圳 518055^(b) 南方科技大学化学系 广东深圳 518055^(c) 南方科技大学 光明高等研究院 广东深圳 518055^(d) 南方科技大学 深圳市交叉偶联重点实验室 广东深圳 518055

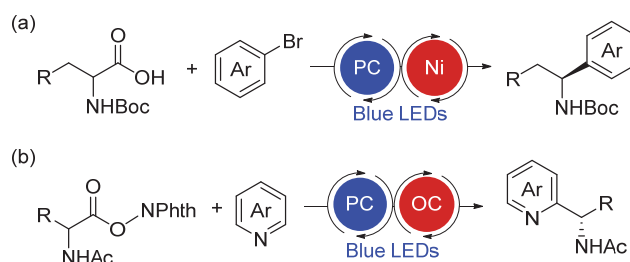
Visible Light Induced Copper-Catalyzed Enantioselective Deaminative Arylation of Amino Acid Derivatives Assisted by Phenol

Tian, Yu^{a,b} Liu, Xin-Yuan^{*,a,b}^(a) Shenzhen Grubbs Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055^(b) Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055^(c) Guangming Advanced Research Institute, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055^(d) Shenzhen Key Laboratory of Cross-Coupling Reactions, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055

α -氨基酸作为一种常见的生物物质广泛存在于自然界中,在合成化学中也有广泛的应用.它们不仅是蛋白质的基本组成部分,而且还可以通过二次代谢转化为各种生物活性分子.在合成化学中,手性氨基酸通常用作蛋白质和肽合成的构建模块以及有机催化剂和配体的手性源.因此,氨基酸的高价值转化一直是合成化学家们关注的焦点^[1].

近年来,可见光诱导的单电子转移(SET)过程可以生成具有高反应活性的开壳自由基中间体,为氨基酸的不对称转化提供了新的可能^[2].2016年,MacMillan和Fu团队^[3]利用手性镍催化剂首次实现了氨基酸的不对称脱羧芳基化(Scheme 1, a).此外,Phipps课题组^[4]和江智勇课题组^[5]同时通过协同的光催化和不对称有机催化实现了氨基酸衍生物的不对称脱羧 Minisci 反应(Scheme 1, b).然而,由于C—N键的键能较高,对氨基酸的脱氨基转化尤其是不对称脱氨基转化研究较少^[6].其主要原因包括:(1)缺乏有效的C—N键活化策略,(2)缺乏兼容性与立体选择性控制好的手性催化体系.

近年来,刘国生、刘心元等团队发现,铜作为一种生物相容性好、地球储量丰富的金属具有SET能力,在不对称自由基偶联反应中表现出优异的立体选择性控制^[7-9].不仅如此,Fu等^[10]最近发现铜和阴离子配体配位可以有效提高铜-配体络合物的光学性质.基于此,



图式1 可见光诱导的氨基酸不对称脱羧转化

Scheme 1 Photoinduced asymmetric decarboxylative arylation of α -amino acids

华中师范大学化学学院肖文精团队^[11]通过使用苯酚类添加剂来改善铜-手性双噁唑啉配合物的光学性质,形成的新型双功能手性光催化剂可以成功实现氨基酸衍生物的不对称脱氨基转化(Scheme 2, a).

这一反应条件温和,立体选择性好,不仅芳基硼酸底物中的官能团兼容性好,一系列天然或者非天然类氨基酸衍生物也均适用于这一反应.为了拓展该方法学的实用性,该课题组利用该方法经过简单的官能团转化合成了布洛芬、萘普生等市售的手性药物以及具有潜在乳腺癌治疗能力的四氢异喹啉骨架化合物.

通过一系列的控制实验、光谱实验和理论计算,肖文精团队发现了苯酚在该反应体系中同时具有多种作用:(1)苯酚与铜-手性双噁唑啉配合物结合形成有效的

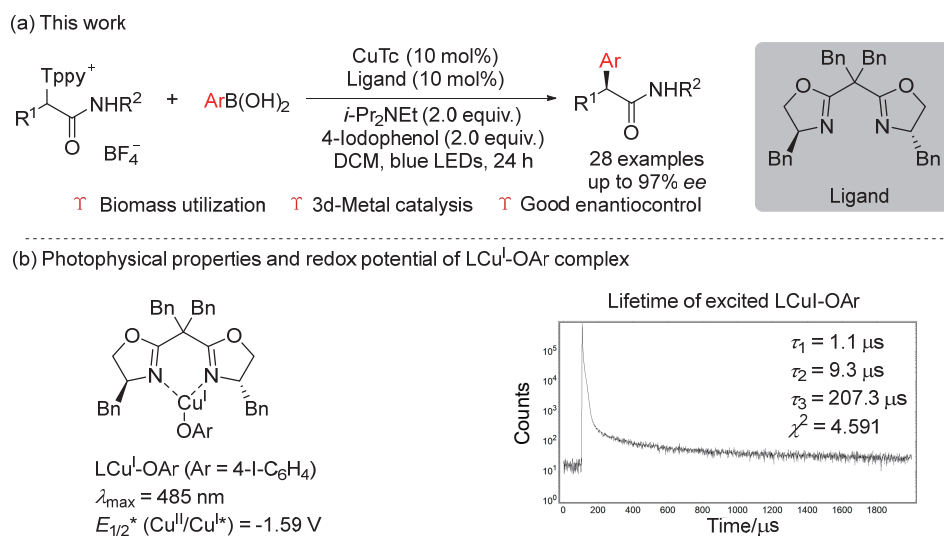
* Corresponding author. E-mail: liuxy3@sustech.edu.cn. Published online December 13, 2023.

手性光敏剂(Scheme 2, b), (2)苯酚可以作为硼酸的活化剂, 保证转移金属化过程的良好匹配速率, (3)苯酚与底物的氢键相互作用, 增强反应的立体选择性.

在机理实验和密度泛函理论(DFT)计算的基础上, 作者提出了可能的催化循环(Scheme 3): 首先, 一价铜络合物 **A** 在可见光激发下达到激发态 **B**, 该中间体与吡啶盐发生单电子转移生成 α -酰胺自由基, 生成的低价铜物种与体系中的另一分子酚盐配位后产生二价铜络合物 **C**; 随后, 该络合物与芳基硼酸发生金属转移过程,

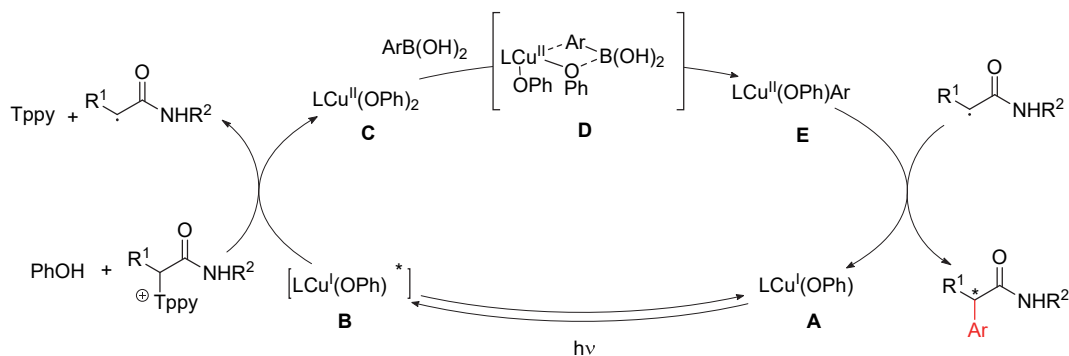
形成芳基铜中间体 **E**; 最后, 该中间体捕获 α -酰胺自由基并释放产物和再生 **Cu(I)** 催化剂 **A**.

综上所述, 肖文精团队发展了苯酚助力的可见光诱导的铜催化不对称芳基化反应, 在温和条件下实现一系列手性苯乙酰胺类化合物的高效、高立体选择性构建. 这一研究不仅为氨基酸的不对称脱氨基转化提供了一个新的路径和一个新的有效手性催化体系, 而且还发展了一种激发铜催化的新方法.



图式 2 苯酚助力可见光诱导的氨基酸衍生物不对称脱氨转化

Scheme 2 Visible light induced copper-catalyzed enantioselective deaminative arylation of amino Acid derivatives assisted by phenol



图式 3 推测的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

References

- [1] Scott, C.; Peter, F.; Sanders, J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 75, 751.
- [2] King, T. A.; Kandemir, J. M.; Walsh, S. J.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 39.
- [3] Zuo, Z.; Cong, H.; Li, W.; Choi, J.; Fu, G. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 1832.
- [4] Proctor, R. S. J.; Davis, H. J.; Phipps, R. J. *Science* **2018**, 360, 419.
- [5] Liu, X.; Liu, Y.; Chai, G.; Qiao, B.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6298.
- [6] Sun, S.-Z.; Cai, Y.-M.; Zhang, D.-L.; Wang, J.-B.; Yao, H.-Q.; Rui, X.-Y.; Martin, R.; Shang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 1130.
- [7] Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 2036.
- [8] Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 170.
- [9] Dong, X.-Y.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 17319.
- [10] Chen, C.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Nature* **2021**, 596, 250.
- [11] Jia, Y.; Zhang, Z.; Yu, G.-M.; Jiang, X.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e202312102.

(Zhao, C.)