大连理工大学实现膦自由基参与的多肽合成

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16671.html

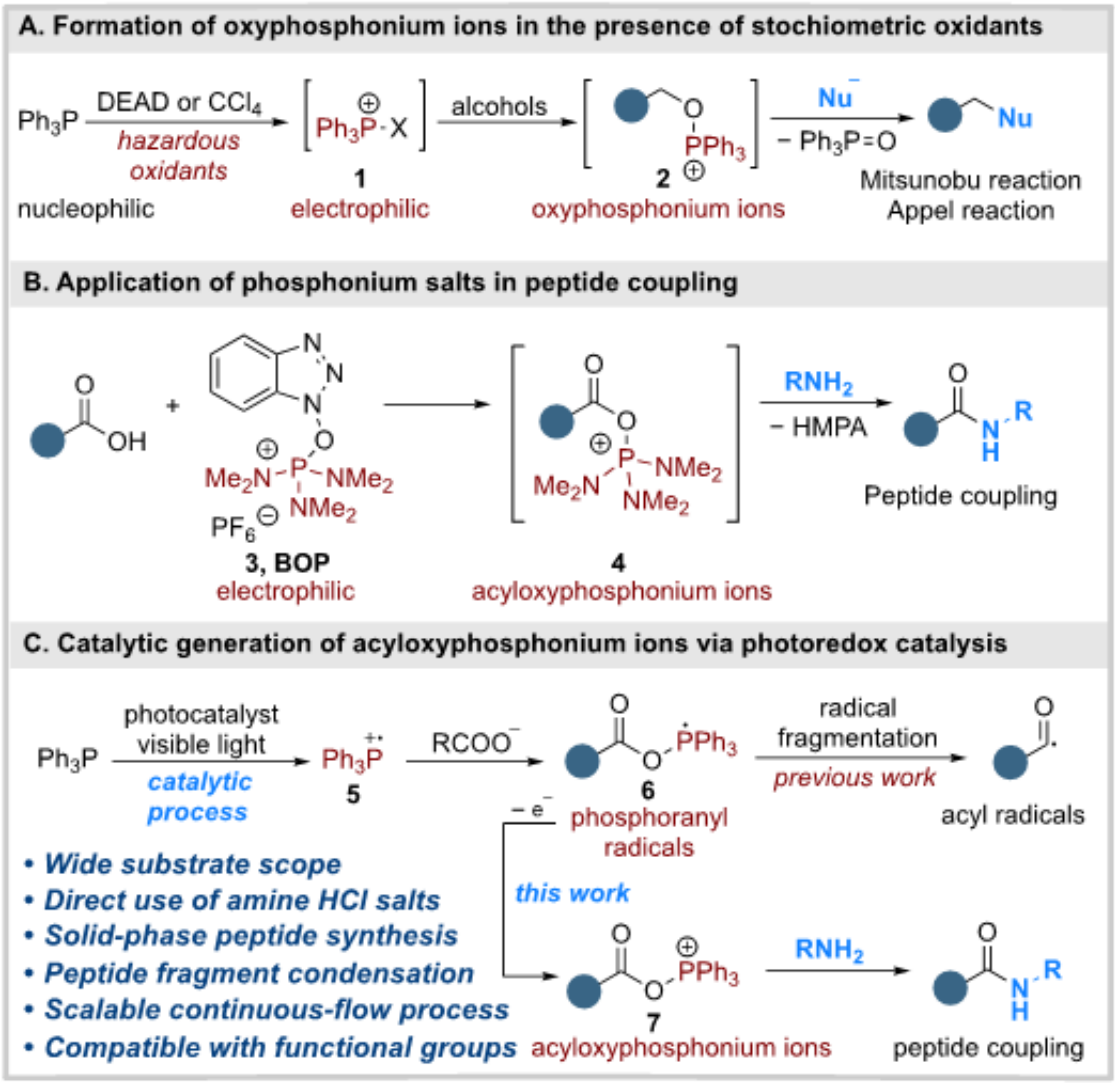
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

大连理工大学实现膦自由基参与的多肽合成。
2021年11月15日，大连理工大学赵剑楠研究员课题组与加州大学洛杉矶分校K. N. Houk教授合作在Angew. Chem. Int. Ed.上发表一篇题为Generation of Oxyphosphonium Ions by Photoredox/Cobaloxime Catalysis for Scalable Amide and Peptide Synthesis in Batch and Continuous-Flow的新研究。

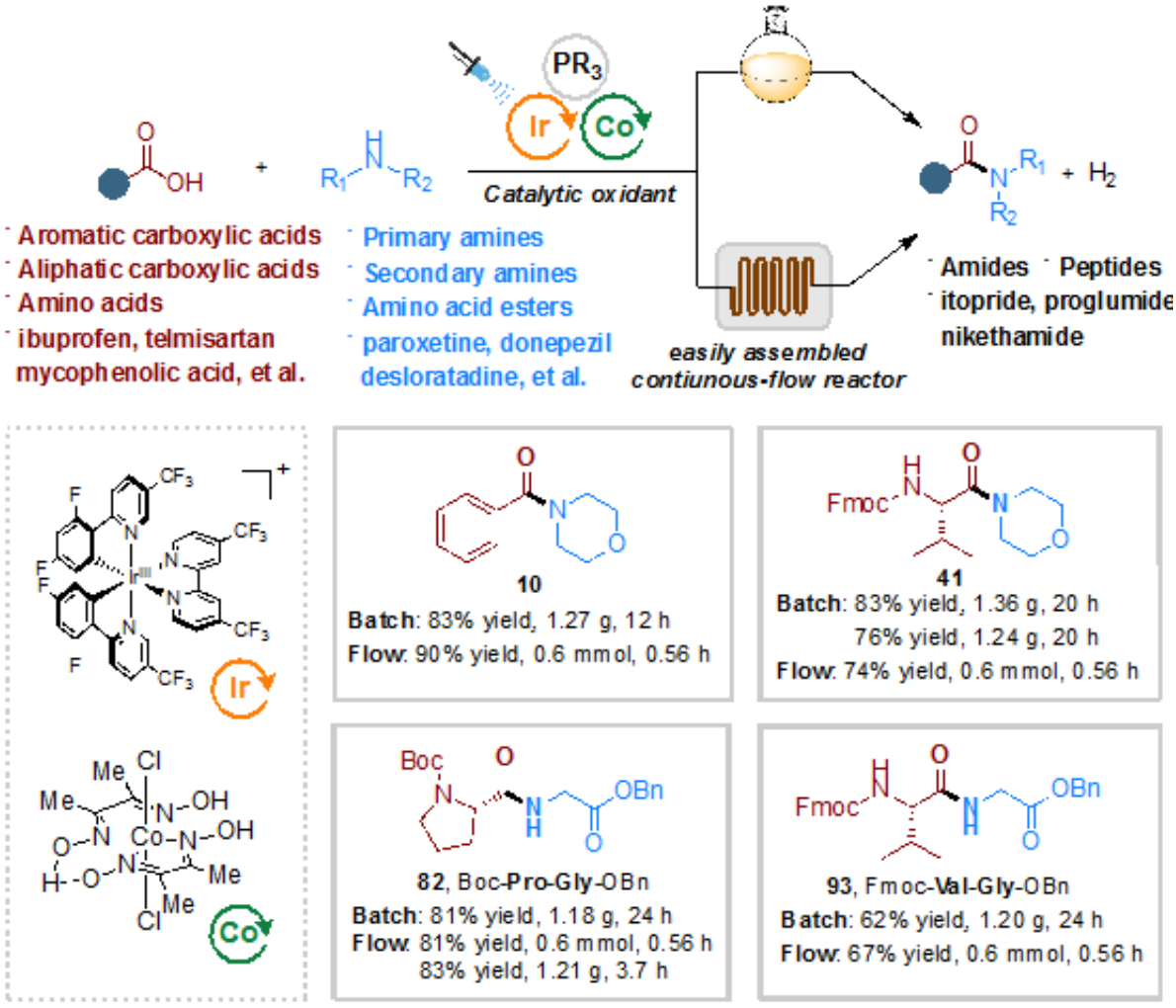
课题组通过连续单电子氧化的策略，形成酰氧基磷正离子，为酰胺及多肽合成提供了新的模式。论文第一作者是大连理工大学2018级博士研究生苏俊琪。

随着多肽在医学、生物学和功能材料科学领域的广泛应用，肽键的合成已成为最具合成价值的反应之一。为此，化学家们开发了一系列用于缩合反应的偶联试剂，如DCC, CDI, PyBOP, HBTU等。然而，合成这些偶联试剂往往需要繁琐的工艺。计量偶联试剂的使用，也产生了大量的副产物。例如由HOBt衍生的磷正离子缩合试剂（BOP）常用于固相合成（SPPS）。但反应过程中将产生致癌的有毒物质六甲基磷酰三胺（HMPA）。因此，需要发展新的催化策略和反应类型来促进酰氧基磷正离子（acyloxyphosphoniumions）的形成，并进一步拓展酰胺及多肽的合成。

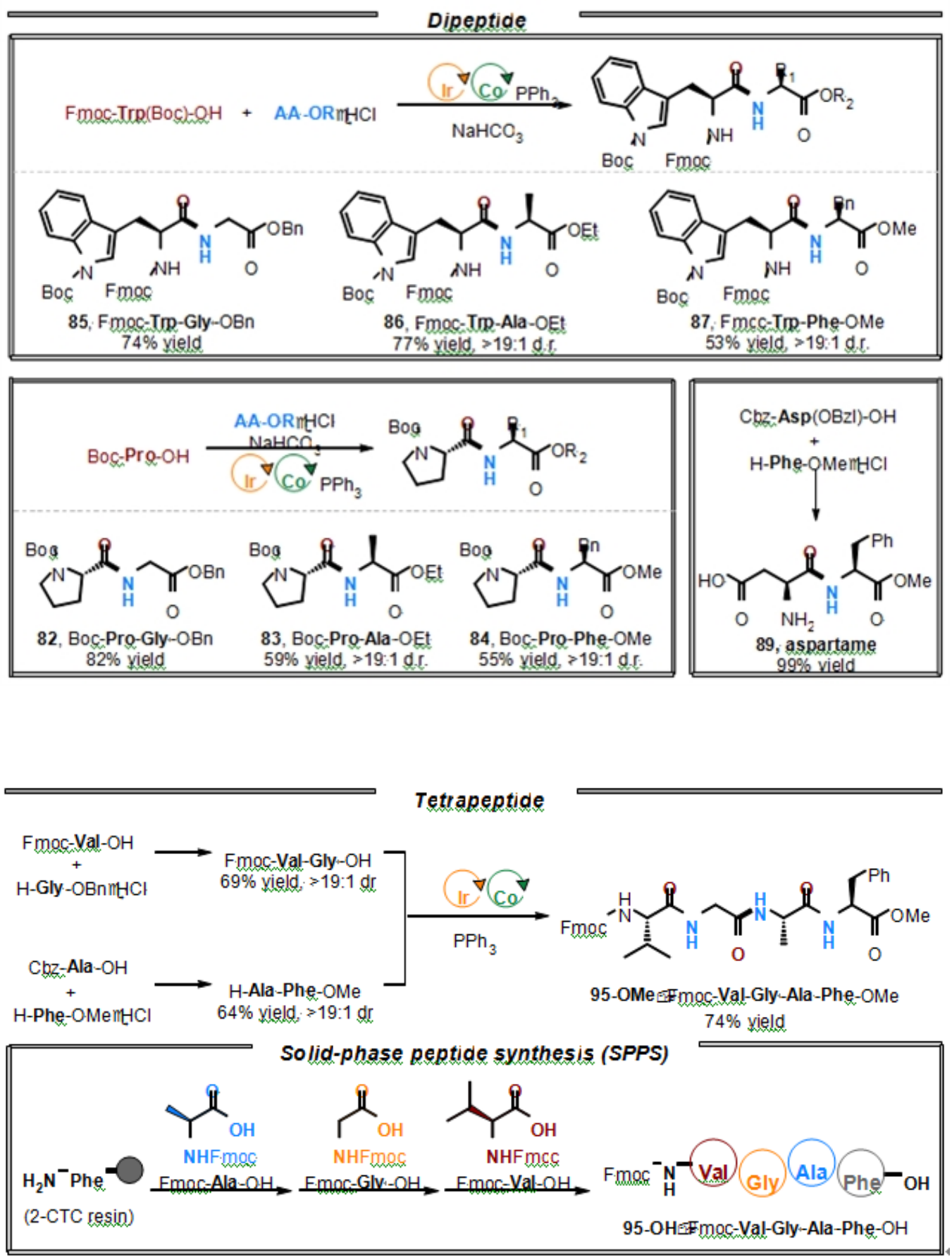
大连理工大学的赵剑楠研究员课题组发展了一类可见光驱动铱、钴配合物协同催化的直接酰胺化反应。基于三价膦试剂的单电子氧化反应，高效制备了一系列结构多样、多官能化的酰胺类化合物。结合流动化学、固相合成等方法，为多肽的规模化制备提供了新的方法和思路。



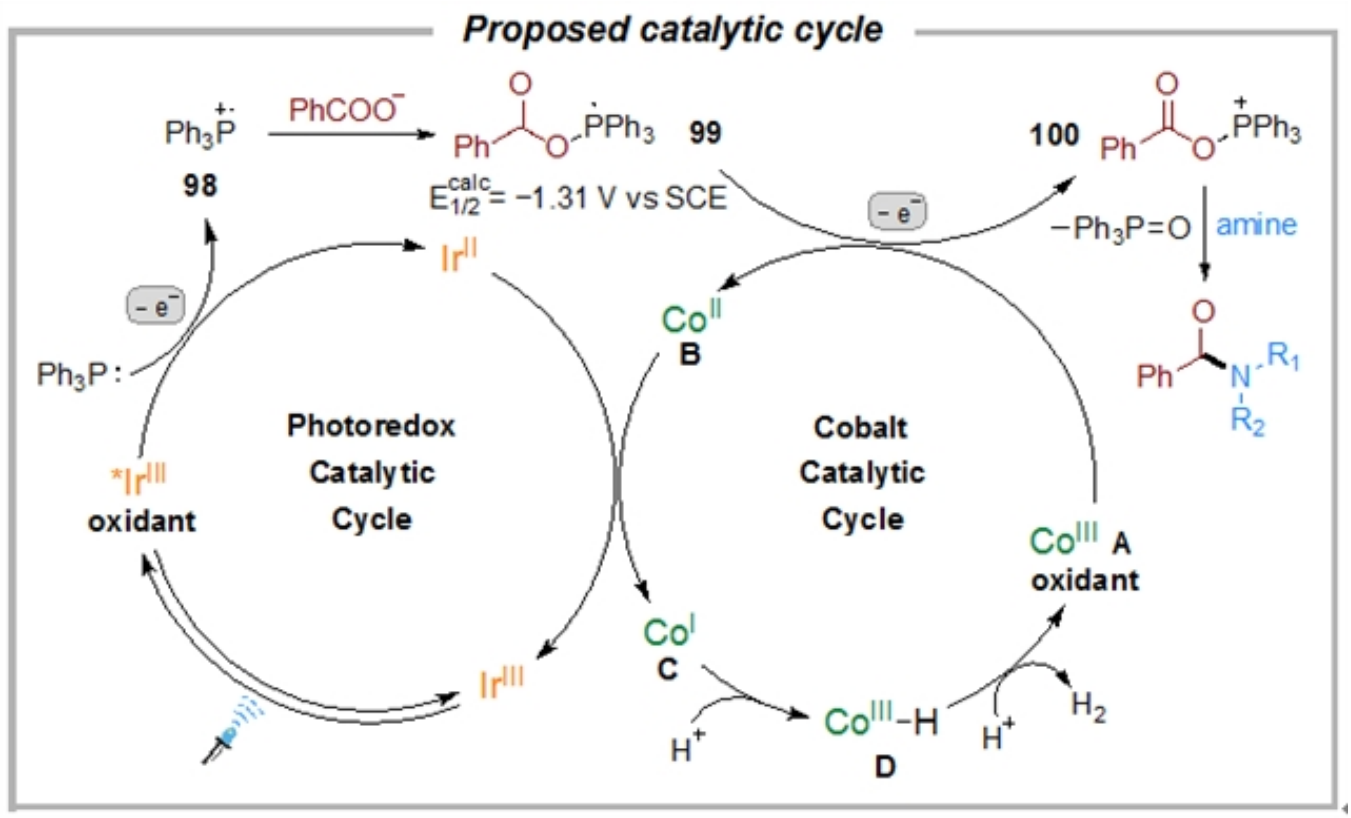
通过详细的条件筛选确定最优条件以后，作者分别对羧酸底物和胺类底物的适用范围进行了考察。结果表明，该体系能够很好的兼容各种功能性官能团，并且天然氨基酸、氨基酸酯盐酸盐以及具有复杂结构的药物分子均能适应该反应得到酰胺产物。同时，作者利用流动化学方法实现了二肽的克级规模制备，提升了反应效率。



同时，作者尝试将该方法应用于多肽合成中。结果表明，多种含有保护基的天然氨基酸及氨基酸酯盐酸盐均能很好地兼容该体系。通过二肽之间的偶联反应，成功合成了四肽产物95-OMe。为了进一步拓展该策略的应用性，作者成功将该方法应用于固相合成中，以较高纯度得到了四肽产物95-OH。


Dipeptide
Fmoc-Trp(Boc)-OH + AA-OR·HCl
Ir Co PPh3
NaHCO3
Boc Fmoc
85, Fmoc-Trp-Gly-OBn
74% yield
86, Fmoc-Trp-Ala-OEt
77% yield, >19:1 d.r.
87, Fmoc-Trp-Phe-OMe
53% yield, >19:1 d.r.
Boc-Pro-OH
AA-OR·HCl
NaHCO3
Ir Co PPh3
82, Boc-Pro-Gly-OBn
82% yield
83, Boc-Pro-Ala-OEt
59% yield, >19:1 d.r.
84, Boc-Pro-Phe-OMe
55% yield, >19:1 d.r.
Cbz-Asp(OBzl)-OH
+
H-Phe-OMe·HCl
89, aspartame
99% yield
Tetrapeptide
Fmoc-Val-OH
+
H-Gly-OBn·HCl
Fmoc-Val-Gly-OH
69% yield, >19:1 dr
Cbz-Ala-OH
+
H-Phe-OMe·HCl
H-Ala-Phe-OMe
64% yield, >19:1 dr
Ir Co
PPh3
95-OMe: Fmoc-Val-Gly-Ala-Phe-OMe
74% yield
Solid-phase peptide synthesis (SPPS)
H2N-Phe
(2-CTC resin)
Fmoc-Ala-OH
Fmoc-Gly-OH
Fmoc-Val-OH
Fmoc-Val-Gly-Ala-Phe-OH
95-OH: Fmoc-Val-Gly-Ala-Phe-OH

通过与K. N. Houk教授课题组合作，结合理论计算和对照实验结果，作者提出了可能的反应过程。首先，PPh3被激发态的三价铱催化剂氧化，生成膦自由基阳离子中间体98，随即与羧酸负离子结合生成自由基中间体99，该自由基与三价钴催化剂A发生单电子转移过程，生成二价钴物种B和酰氧基磷正离子100。该阳离子与胺结合，得到目标酰胺化合物，并离去Ph3P=O。二价钴物种B被二价铱物种还原得到一价钴物种C，与H+作用后释放H2，并完成催化循环。



综上所述，赵剑楠课题组实现了可见光驱动、PPh3介导的酰胺及多肽合成反应。该策略具有良好的官能团兼容性，并被成功应用于固相合成。结合流动化学方法，该策略在多肽合成领域表现出良好的应用前景。我们相信这一连续单电子氧化脱氧反应策略在未来的研究中会有更好的发展。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/anie.202112668

作者：赵剑楠等 来源：《德国应用化学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发