云南大学报道可见光脱苄类保护基策略

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20966.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！

云南大学报道可见光脱苄类保护基策略。
北京时间2022年11月23日，云南大学夏成峰研究团队在Chem期刊上发表了一篇题为Deprotection of benzyl-derived groups via photochemically mesolytic cleavage of C − N and C − O bonds的研究成果。

该成果首次报道了采用可见光激发态化学还原脱除苄类保护基的策略，将有助于解决化学合成和药物合成过程中长期困扰的脱保护问题，具有广泛的应用潜力。

论文通讯作者是夏成峰;第一作者是梁康江、李希攀。

保护基在合成化学中具有重要的作用，保障各种反应按照化学选择性、区域选择性和立体选择性的方式进行。苄基及其衍生物由于易引入且耐受性好，在化学合成和药物合成中经常作为羟基、胺基和羧基等官能团的保护基。苄类保护基在脱除过程中一般需要在过渡金属催化下用氢气进行还原，但烯基等一些对催化氢化敏感的基团限制了该保护基的应用范围，而过渡金属催化剂引起的重金属残留进一步限制了在制药过程中应用(图1)。由于氢气易燃易爆，且很多氢化反应需要高温高压的条件，因此在实验研究和工业生产中存在严重的安全问题。更为重要的是催化氢化无法有效脱除连接在酰胺基团上的苄类保护基，虽然Birch还原可以作为一种替代方案，却需要在低温和液氨溶液中使用锂、钠等危险的金属试剂，并同样存在官能团兼容性问题。因此，通过可见光激发态还原策略实现保护基的高效脱除，具有重要的理论和实用价值。

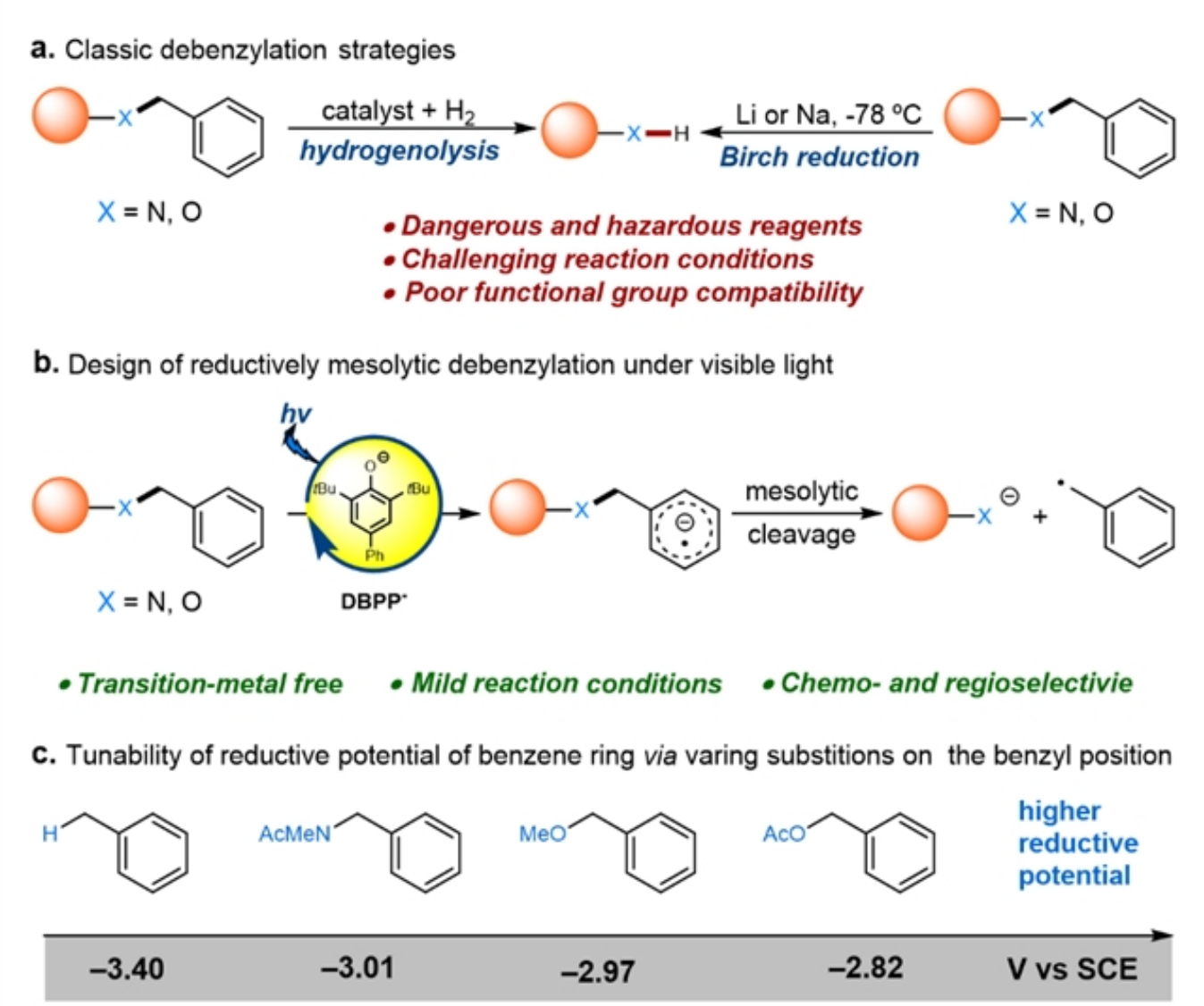


图1：苄基脱除反应

(a)过渡金属催化氢化和Birch金属还原脱除方法。(b)可见光激发电子转移和自由基碎裂脱除苄基。(c)苄位取代基效应调节苯环还原电势差。

针对这一科学问题，云南大学夏成峰团队研究发现虽然苯环的还原电势差非常低，但当在苄位含有一个氮或氧官能团时，其还原电势会有略微的提高。该团队基于前期研发的一种具有超强还原能力的新型可见光催化剂DBPP(Chemical Science 2020, 11, 6996 – 7002)，提出采用电子转移的策略，通过可见光催化剂在光照激发下发生电子跃迁形成的强还原性，在苄基的苯环中注入一个电子，再通过生成的自由基负离子发生碳氮键或碳氧键碎裂，实现苄基脱除的目的(图1)。研究人员对反应条件进行了系统的优化，结果表明在蓝光照射下，以DBPP为光催化剂，结合硫醇作为氢转移催化剂，通过以甲酸盐为终端还原剂的双催化循环，在室温条件下以近乎当量的收率实现了酰胺上苄基的高效脱除，反应的唯一副产物是释放一个当量的二氧化碳(图2)。

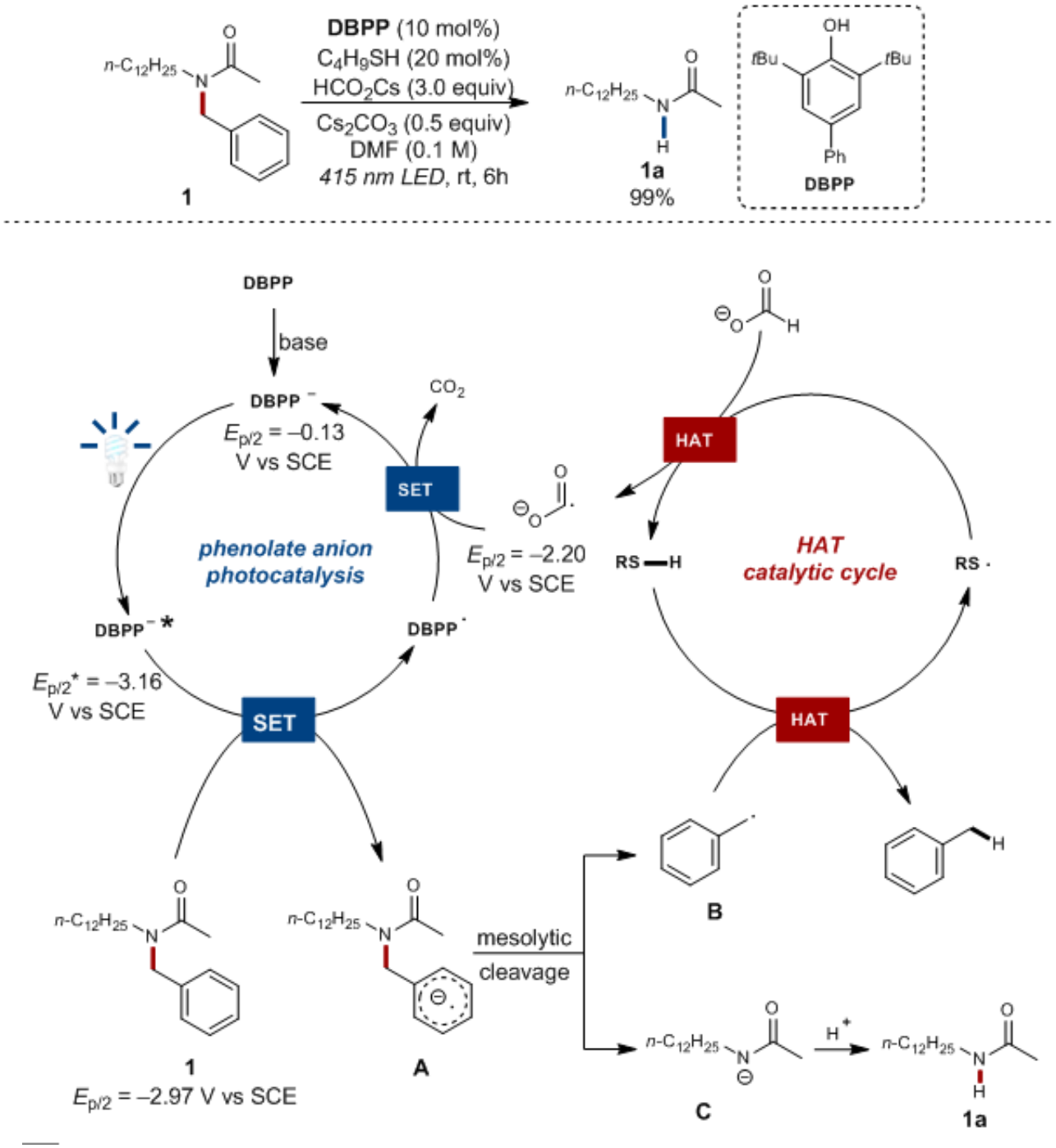


图2：模型反应与机理

该方法不仅适用于连接在酰胺上的苄基，对于羟基上的苄醚、羧基上的苄酯及胺基上的苄胺都能实现高产率的脱除(图3)。反应也有很好的官能团兼容性，如：酯基、氰基以及缩醛，甚至未经保护基的羟基、氨基和羧基等均不会干扰反应的正常进行。同时，各种环状苄基酰胺和苄基季铵盐都能作为反应的受体，高效地得到脱保护产物。此外，该方法的优势还体现在对其他苄基衍生保护基的兼容性上。例如，在目标反应体系中，苄氧基羰基(Cbz)、甲氧基苄基(PMB)、对苯基苄基(para-phenylbenzyl)、苄氧甲基(BOM)、1-萘甲基(1-naphthylmethyl)、亚苄基(benzylidene)以及二苯亚甲基(diphenylmethylene)等保护基都能以高效的方式得以脱除。

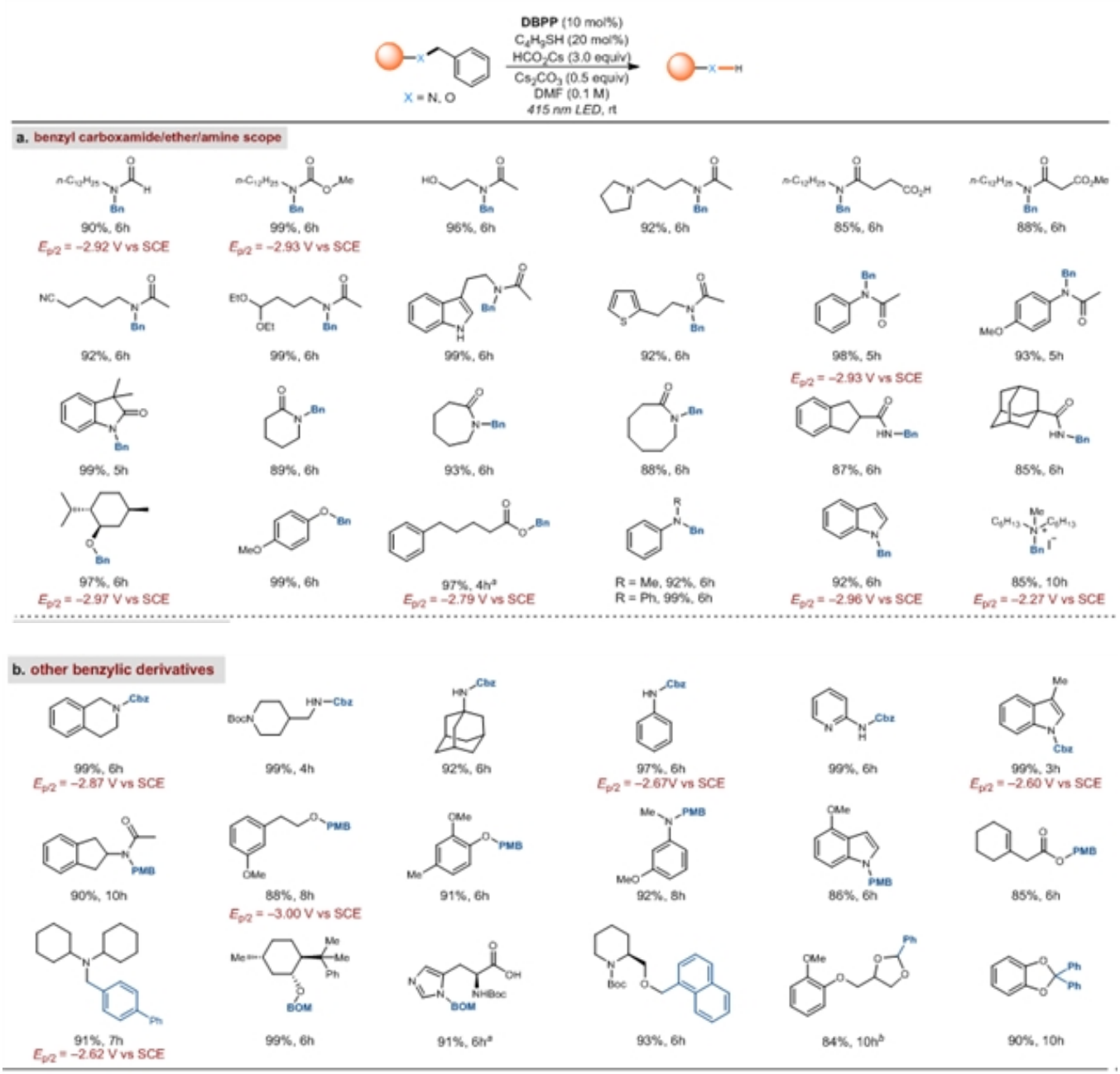


图3：部分底物范围

(a)苄基酰胺、醚、胺的底物范围。(b)其他苄基衍生保护基。

进一步的研究发现该光化学脱苄反应具有良好的化学选择性，对分子中的烯基和其它苯环具有非常好的兼容性，同样的底物在传统的过渡金属催化氢化以及Birch还原条件下无法实现苄基的选择性脱除(图4)。同时，该方法利用同一分子中不同位点的苄基类保护基具有不同的还原电势，可以实现此类保护基的分级脱除，具有良好的区域选择性。此外，论文还对多种糖、多肽、药物分子和天然产物中苄基进行了高效的正交脱除研究，展示了该光化学脱苄反应广泛的使用范围，规模化放大实验研究及温和的反应条件展示了该方法在化学和药物研究及生产中的应用前景。

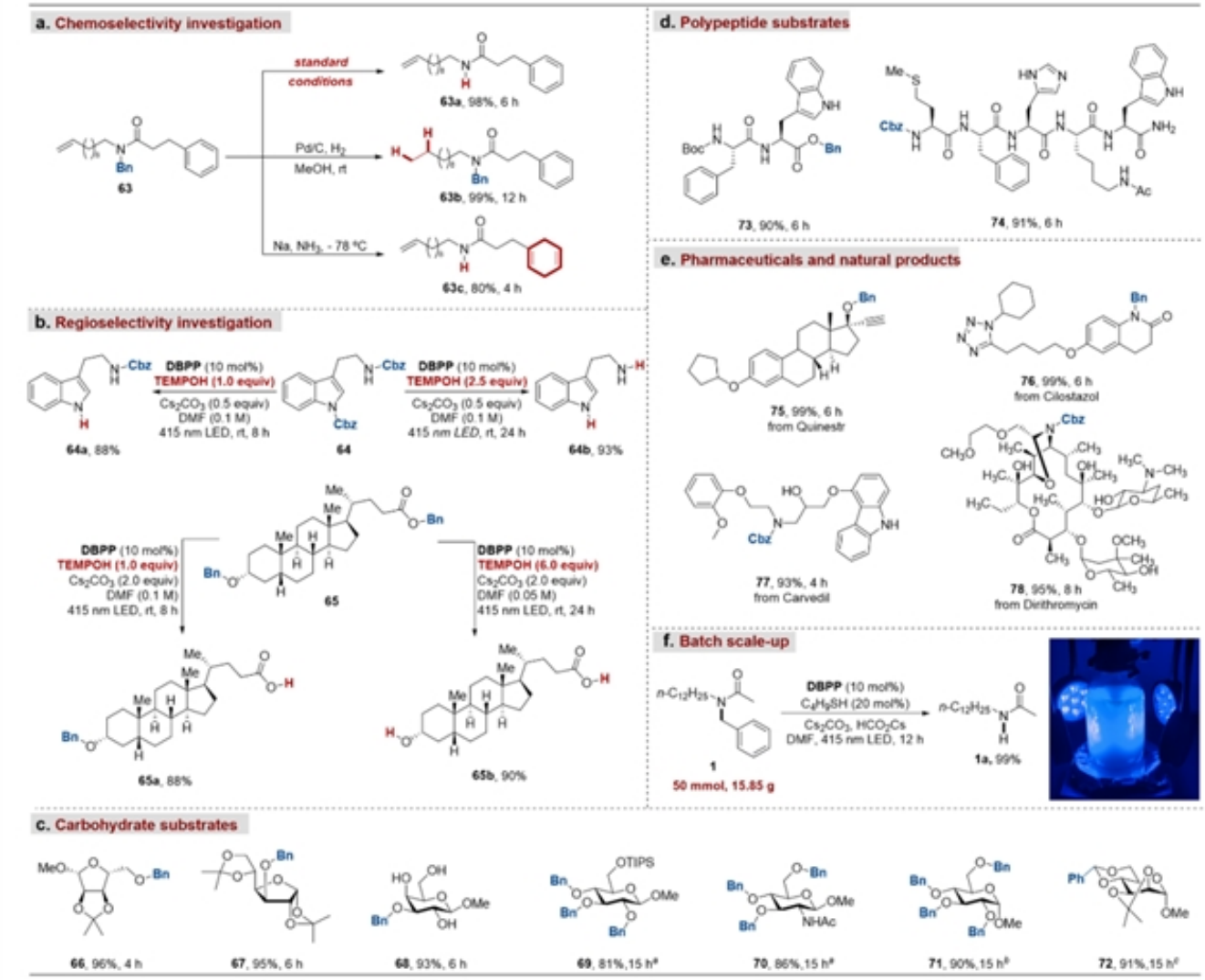


图4：光化学脱苄反应的合成应用

(a)化学选择性研究。(b)区域选择性研究。(c)糖分子中的苄基选择性脱除。(d)多肽分子中的苄基选择性脱除。(e)药物和天然产物分子中的苄基选择性脱除。(f)规模化反应实验。

该研究通过可见光激发态还原策略，无需使用氢气以及碱金属等易燃易爆危险试剂，在温和条件下实现了苄类保护基的正交脱除，为解决化学合成和药物合成过程中的选择性脱保护问题提供了新方法。该工作得到国家自然科学基金委(21871228、22101251)和教育部创新团队(IRT?17R94)的资助。(来源：科学网)

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.11.001

作者：夏成峰等 来源：《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