

钴催化不对称氮杂-Barbier反应构筑手性 α -季碳氨基酸衍生物

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25300.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！

钴催化不对称氮杂-Barbier反应构筑手性 α -季碳氨基酸衍生物。近日，华东理工大学陈宜峰课题组利用丰产金属钴催化不对称还原加成为手段，以非活化烷基卤代物作为亲电试剂，通过不对称催化诱导策略克服自由基对亚胺直接加成的科学难题，实现了C=N键的不对称aza-Barbier反应，以高收率及出色的对映选择性实现了多样化手性 α -季碳氨基酸衍生物的简便高效合成。

2023年12月11日，该研究以Modular α -tertiary amino ester synthesis through cobalt-catalysed asymmetric aza-Barbier reaction为题，发表在Nature Chemistry期刊上。

手性 α -氨基酸是生物及化学反应中十分重要的合成砌块，也是许多活性分子及药物的核心骨架（图1a）。人类必需的20种氨基酸即蛋白源氨基酸是构成生命体中多肽和蛋白质的基本单元，其中大多数包含 α -叔碳立体中心。具有良好的结构刚性及多样性的非蛋白源氨基酸 α -季碳氨基酸衍生物则难以通过自然界获得，也无法通过一些目前构建非天然手性氨基酸较为成熟的方法如不对称氢化反应来实现。由于非环季碳立体中心的空间拥挤，构象柔性，构建难度也相对更大。有机金属试剂对 α -酮亚胺酯的不对称加成反应是合成手性 α -季碳氨基酸衍生物最为直接有效的方法之一（图1b），但反应的普适性窄、缺乏官能团多样性、原子及步骤经济性差等问题在一定程度上限制了该方法的应用。到目前为止，非天然手性 α -季碳氨基酸的多样性合成仍极具挑战。在药物合成化学中，对映体富集的手性 α -季碳氨基酸衍生物很多情况下仍然是通过手性拆分来完成。

华东理工大学的陈宜峰课题组一直致力于创制更加经济、绿色、高效的有机合成新方法，发展了基于C=C键不对称多官能团化反应（J. Am. Chem. Soc. 2020, 142, 15654.; Angew. Chem. Int. Ed. 2022, 61, e202111598; Angew. Chem. Int. Ed. 2022, 61, e20220753; J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 8389; Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 2699; Nat. Commun. 2022, 13, 5964; CCS Chem. 2023, 5, 341）。近日，该课题组基于对不饱和键立体专一性转化的研究兴趣，利用丰产金属钴催化不对称还原加成为手段，以非活化烷基卤代物作为亲电试剂，通过不对称催化诱导策略克服自由基对亚胺直接加成的科学难题，实现了C=N键的不对称aza-Barbier反应，以高收率及出色的对映选择性实现了多样化手性 α -季碳氨基酸衍生物的简便高效合成。该方法避免了金属有机试剂的使用，操作简便，条件温和，可以兼容许多格氏试剂所不能容忍的药物相关的杂环、羰基及含活泼氢基团等，具有十分出色的官能团容忍性。底物适用性广泛，非活化的一级、二级和三级的烷基碘代物、溴代物及氯代物均能顺利地参与反应。该方法还提供了一类模块化合成3至7元含氮杂环的通用平台，为化学、生物及制药等领域的相关研究提供了新的思路。

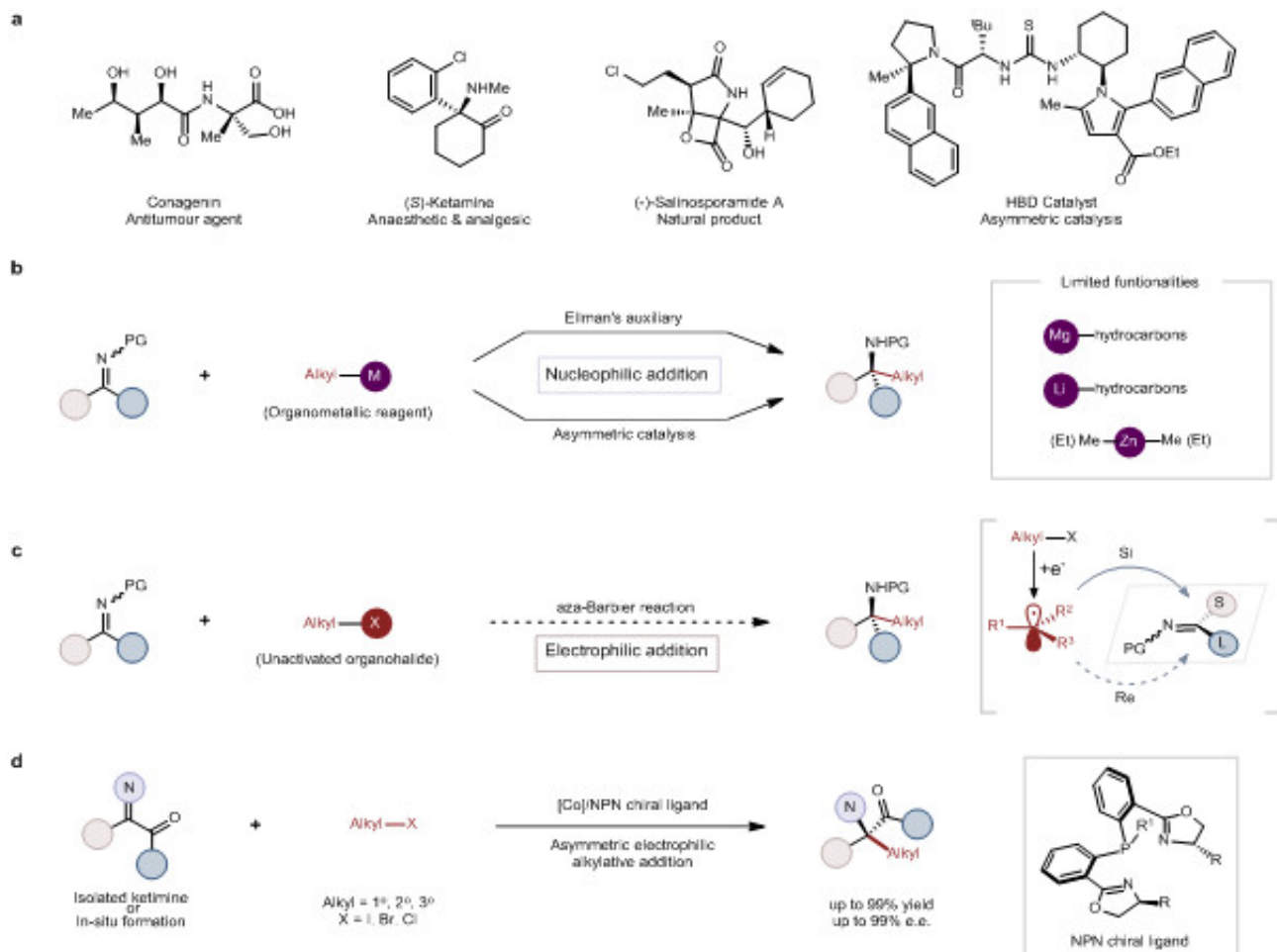


图1：研究背景及主要内容。

为了阐明反应路径，作者开展了初步的机理研究（图2）。首先，作者通过自由基环合、自由基钟及自由基捕获等实验证明反应过程中产生了烷基自由基物种。随后，作者合成了金属钴与手性配体的络合物21并通过单晶衍射确定了钴金属中心与手性NPN配体是三齿配位模式，线性效应实验证明反应过程中钴与NPN配位的比例是1:1。为了更深入地了解反应过程中钴金属中心的氧化态，作者使用当量的低价钴络合物21进行反应以考察锰粉添加量对反应效率的影响，结果表明三价烷基钴物种可能不是反应的活性中间体。根据上述的研究结果，作者提出了初步的反应机理（图2）：首先，亚胺底物与CoI₂配位后经锰粉还原得到低价钴中间体IntA，随后与烷基卤代物发生SET过程，产生烷基自由基和IntB。此时有两种可能的反应路径：（1）烷基自由基与IntB结合后经锰粉还原得到烷基钴(II)物种IntD，再进行对映选择性加成过程得到IntE；（2）烷基自由基对手性钴配位的亚胺中间体IntB直接进行不对称自由基加成得到IntE。最后经质子化、锰粉还原得到产物3，同时再生出活性的Co(I)物种intA。

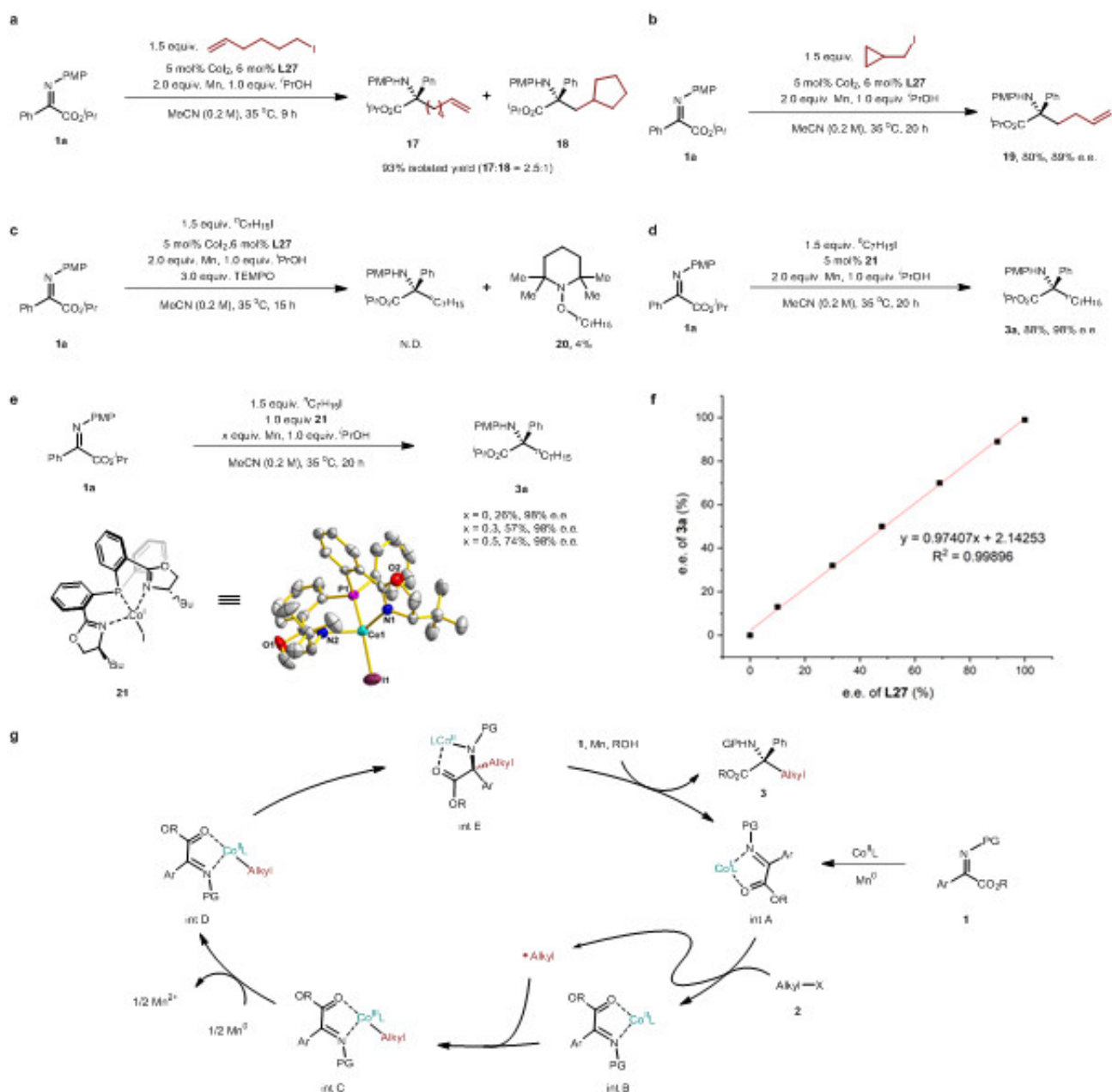


图2：机理探究。

以上研究工作得到了国家自然科学基金，上海市自然科学基金、上海市启明星计划，费林加诺贝尔奖科学家联合研究中心，材料生物学与动态化学教育部前沿科学中心，上海市扬帆计划，中央高校基本科研业务费等项目资金以及中国博士后科学基金等项目资助。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-023-01378-9>

作者：陈宜峰等 来源：《自然-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](http://www.iikx.com)转发