
厦门大学手性胺催化合成新突破

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37633.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！

厦门大学手性胺催化合成新突破。

2026年1月5日，厦门大学化学化工学院/表界面化学全国重点实验室霍浩华教授团队在Nature Chemistry期刊上发表题为Direct enantioselective C(sp³) – H coupling of N-alkyl anilines via metallaphotoredox catalysis的研究成果。

该成果报道了一个通用的金属-光催化C(sp³) – H键不对称偶联平台。该体系开发了一个结构简单的大位阻二芳基酮新光催化剂，结合手性镍催化剂，高对映选择性地实现了多种N-烷基苯胺与不同（杂）芳基卤化物的偶联，为药物研发中高效构建手性α-芳基胺类分子提供了新途径。论文通讯作者为霍浩华教授；第一作者为祖维赛博士。

胺类结构，尤其是N-烷基苯胺，是药物、农药及天然产物中不可或缺的核心骨架。在药物开发中，直接在其三维骨架上进行α-C(sp³)-H键的官能团化并精确控制立体构型，是提升分子结构多样性与药物活性的关键策略（图1）。然而，由于胺基团的强路易斯碱性易导致催化剂失活，N-烷基苯胺的直接对映选择性α-C(sp³)-H官能化一直是合成化学领域的一项长期挑战。传统方法常需依赖保护基团或特定环状结构，限制了其在复杂分子合成中的应用。因此，开发一种无需导向基团、可直接实现高选择性C – H键不对称偶联的通用方法，具有重要的科学意义与应用前景。

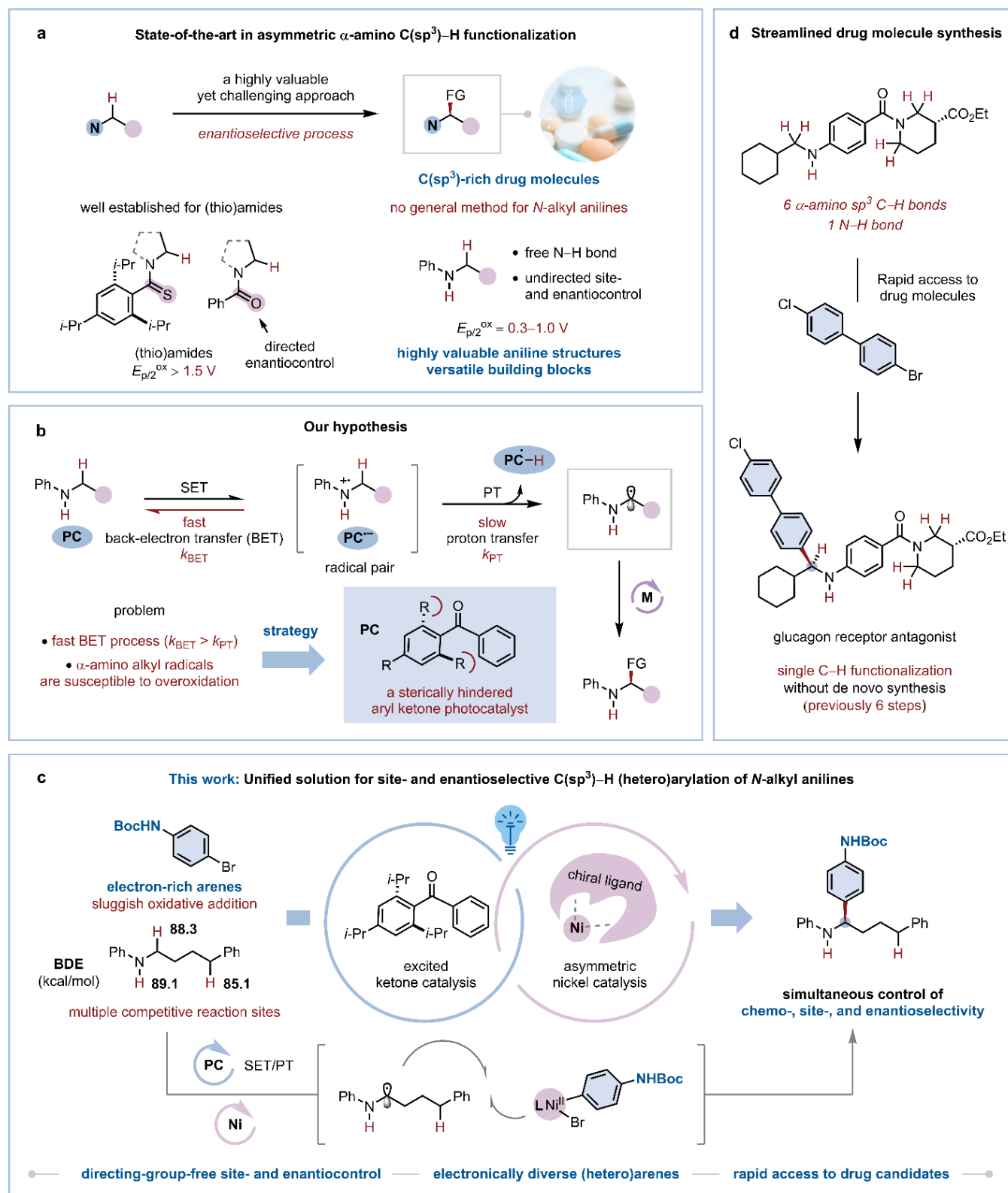


图1：N-烷基苯胺的C(sp³)-H键催化不对称偶联。

针对这一难题，霍浩华教授团队独辟蹊径，将目光聚焦于催化历程的源头——光诱导的电子转移过程。他们发现，激发态光催化剂在氧化N-烷基苯胺生成关键的 α -氨基自由基时，会面临一个关键问题：快速的逆向电子转移（BET）。这导致烷基自由基难以高效形成，无法被后续的手性

催化剂有效捕获，是反应效率低下的根本原因。为解决此瓶颈，研究团队提出了一个关键的设计理念：为光催化剂引入位阻（图2）。他们设计并合成了一系列具有不同位阻的芳基酮光催化剂（PC1-PC4）。研究表明，随着催化剂芳环上异丙基等大位阻取代基的增多，催化效率显著提升。其中，2,4,6-三异丙基取代的芳基酮PC4表现最优。该光催化剂的主要设计原理包括：1) 空间位阻有效阻隔了光催化剂与不同自由基中间体及底物C-H键的不利接触，极大地抑制了BET和潜在的氢原子转移（HAT）竞争反应性，并增强了催化剂的稳定性；2) 温和的氧化能力，有效避免了 α -氨基烷基自由基和产物的过度氧化，增强了路易斯碱性官能团的兼容性；3) 强还原能力，确保了低价金属的高效再生并活化亲电试剂。经过系列优化，反应确立了最优反应条件。控制实验显示，采用常见的铱配合物作为光敏剂，未能生成目标产物。富电子联咪唑手性配体有利于富电子芳基溴代物的氧化加成，并调控绝对立体化学。

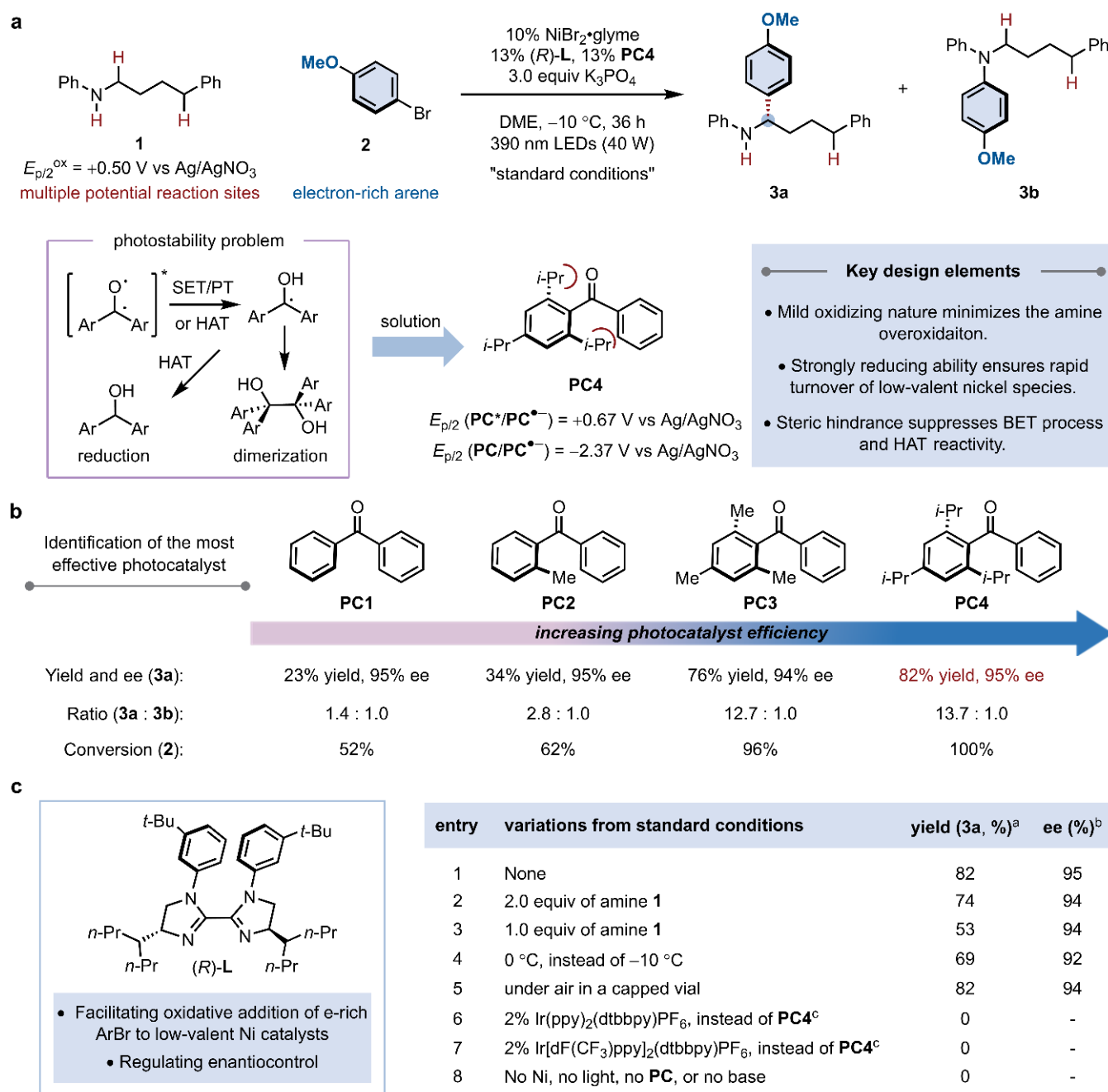
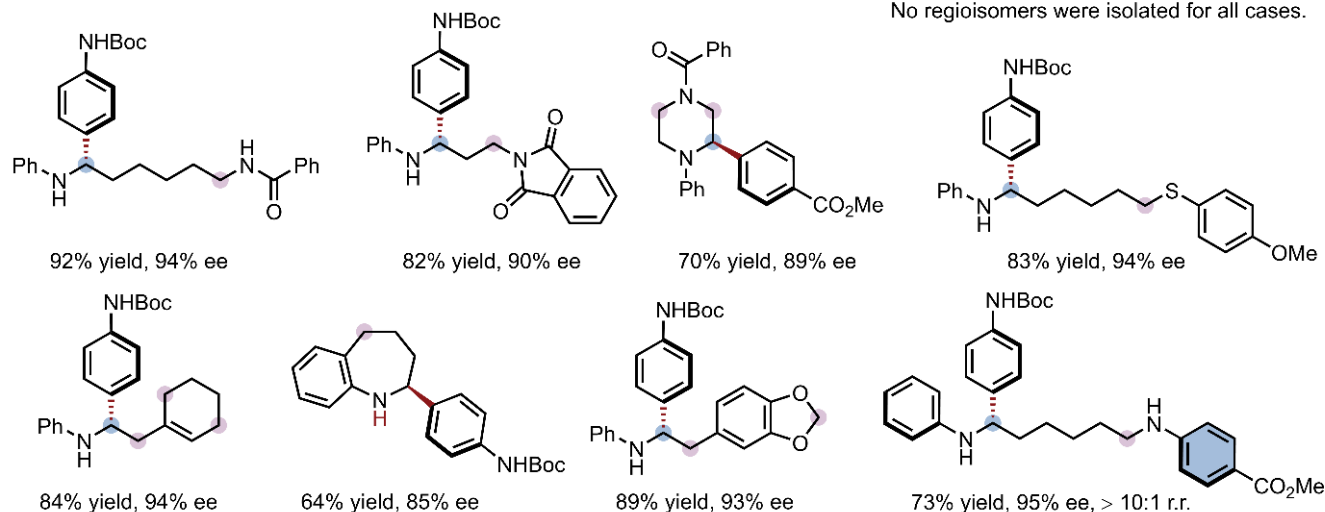


图2：反应的设计与优化。

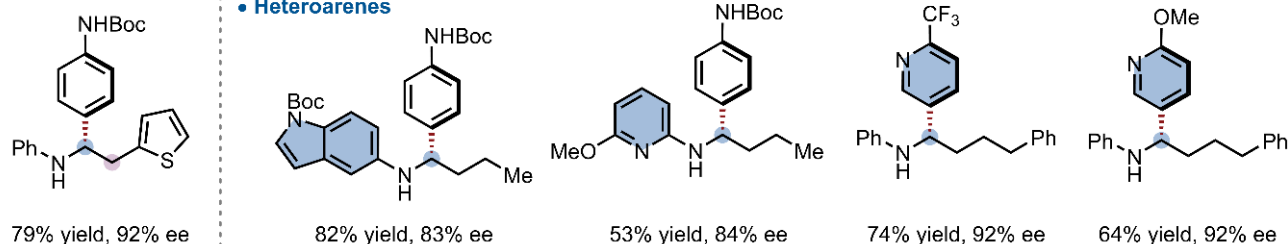
该方法展现出优异的底物普适性和官能团兼容性（图3）。特别值得指出的是，对于含有不同潜在竞争HAT反应位点的底物，该体系依然展示出极好的化学、位点和対映选择性，这是当前其他已报道的C(sp³)-H键不对称偶联方法难以实现的。在亲电试剂方面，该方法突破了传统偶联反应对富电子芳烃难以兼容的限制。富电子、中性及缺电子的（杂）芳基溴化物、氯化物、碘化物均可顺利参与反应，并耐受硼酸酯、酰胺、磺酰基、氯原子等多种重要基础官能团。

• Site selectivity in drug-like molecules

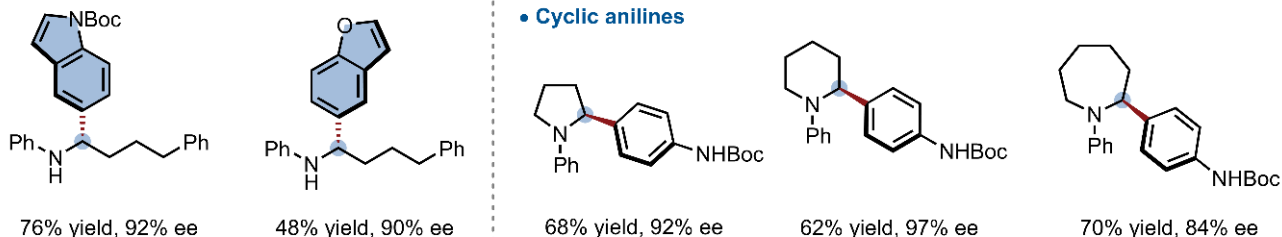
● = potential HAT-susceptible site(s)
No regioisomers were isolated for all cases.



• Heteroarenes



• Cyclic anilines



• Alkenylation

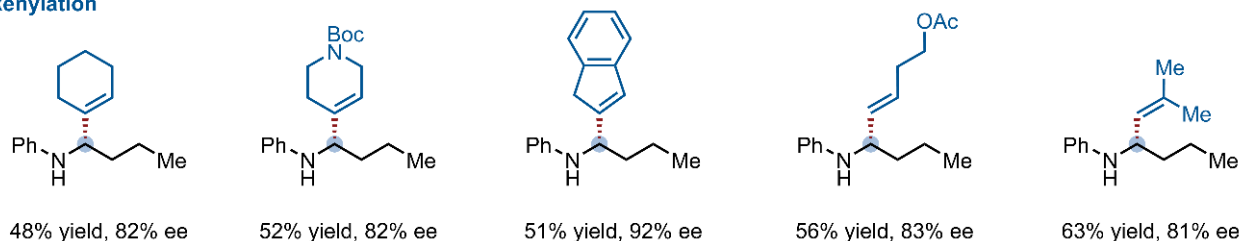


图3：N-烷基芳胺C(sp³)-H键的高选择性不对称偶联（部分代表性例子）。

该方法的潜力在简化药物分子合成路线上得到充分展现（图4）。以一系列具有降血糖潜力的胰高血糖素受体拮抗剂为例，传统合成路线依赖手性辅助基团或手性拆分，需要8-10步冗长步骤。

而利用本方法，仅需两步（C-H芳基化/酯水解），即可从同一原料高效模块化构建多个目标分子，总产率良好，对映选择性优异。该方法还可简便进行克级规模放大，且无需特殊光反应设备，展现了出色的实用性和合成应用潜力。

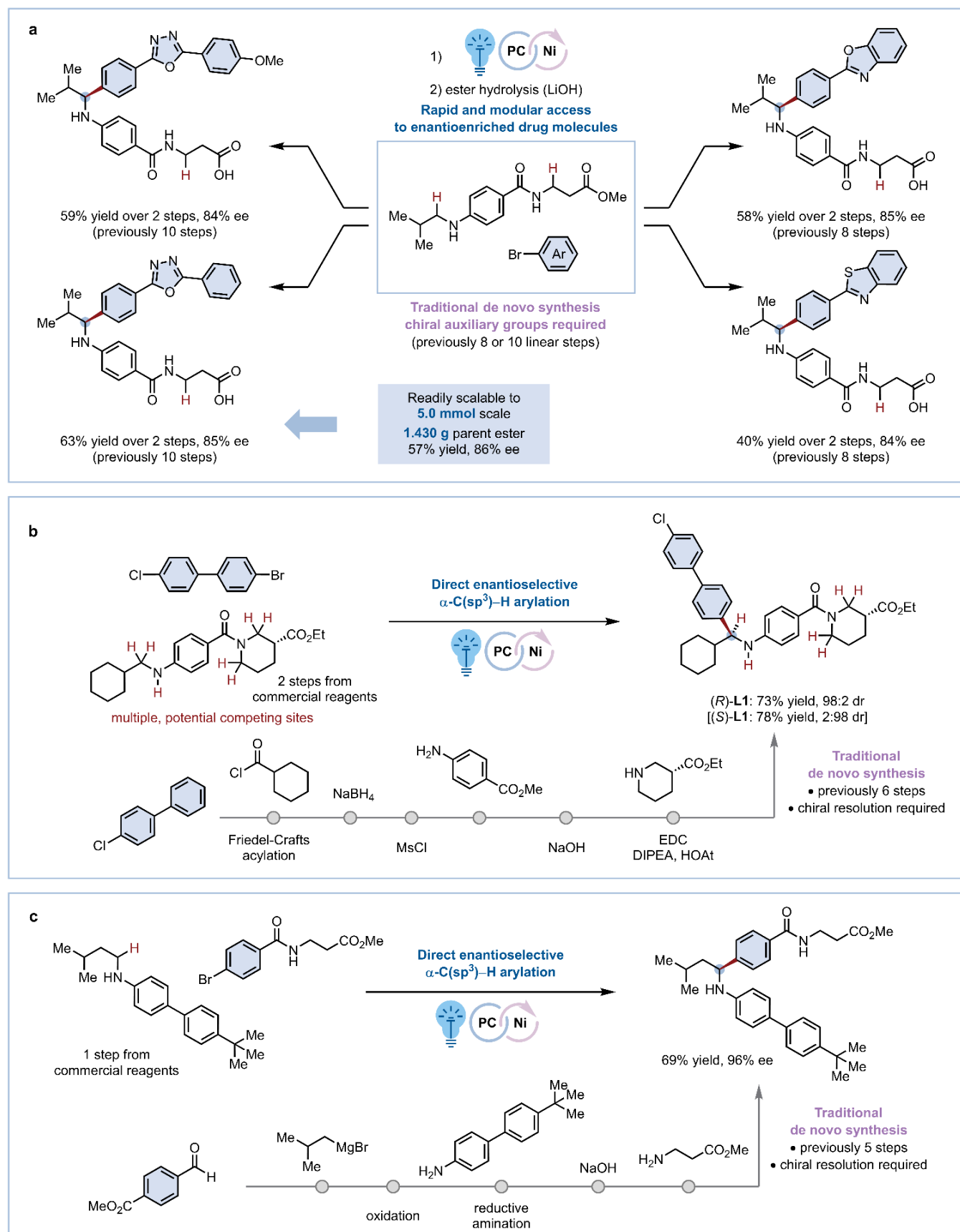


图4：药物分子的快速模块化合成。

综上所述，霍浩华团队发展了一种高效、通用的N-烷基苯胺直接对映选择性 α -C(sp³)-H 自由基偶联新方法。研究团队巧妙地为简单芳基酮光催化剂引入位阻基团，将其重塑为基于连续的单电子转移-质子转移活化机制的新光催化剂，巧妙地攻克了BET难题。通过结合手性镍催化剂，他们成功解决了胺类官能化中长期存在的选择性控制与催化剂失活等难题。该方法底物范围宽广、选择性高、操作简便，为快速构建手性 α -芳基胺类化合物库、简化药物分子合成提供了强大工具，展现了金属-光催化在现代合成化学中的变革潜力。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-025-02018-0>

作者：霍浩华等 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](https://www.iikx.com)转发