



首页

机构概况

机构设置

研究队伍

科研成果

合作与交流

研究生教育

教育培训

党建与创新文化

科学传播

信息公开

科技动态

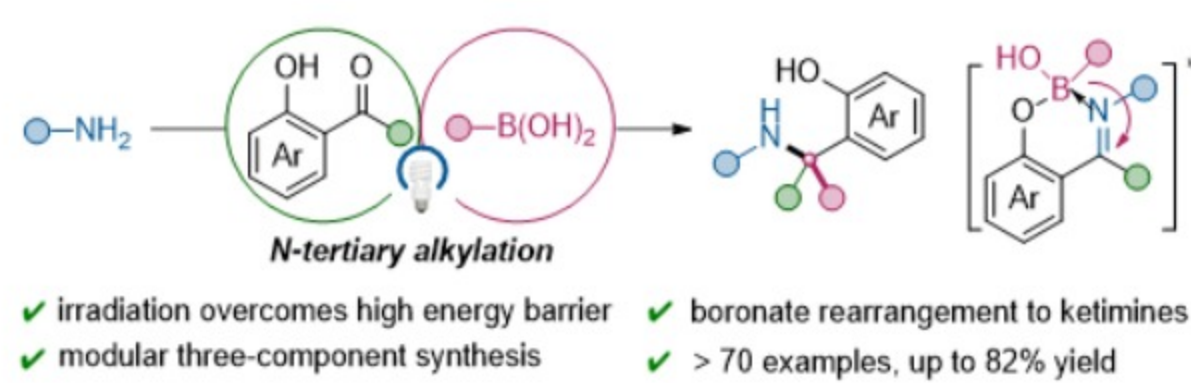
当前位置: 首页 > 新闻动态 > 科技动态

可见光驱动1,3-硼迁移高效合成 α -叔胺

发布时间: 2024-11-26 生命过程小分子调控全国重点实验室 | 【大】 【中】 【小】 【打印】 【关闭】



α -叔胺作为药物分子和生物活性分子的重要骨架,其合成一直是合成化学研究的热点。传统的N-叔烷基化反应往往受到底物空间位阻大、反应活化能垒高等因素的限制。为了解决这些问题,中国15,10234,图1)。

图1 可见光驱动1,3-硼迁移: 高效合成 α -叔胺新方法

α -叔胺作为药物分子和生物活性分子的重要组成部分,其合成一直备受关注。N-叔烷基化反应是构建 α -叔胺结构的经典方法,但传统方法因底物空间位阻大,面临反应能垒高、副反应多等挑战。因此,开发高效、简便的N-叔烷基化新方法具有重要意义。有机硼酸因其易得、环境友好等特点,在有机合成中得到了广泛应用。相比于传统的过渡金属催化硼酸偶联反应,硼迁移反应无需过渡金属,具有操作简便的优势。经典的Petasis反应通过1,4-硼迁移至高活性的醛亚胺阳离子,实现了三组分N-仲烷基化反应。然而,由于酮亚胺的反应活性低,传统的Petasis反应无法实现酮亚胺的硼迁移(图2a)。本研究首次实现了可见光驱动的1,3-硼迁移至酮亚胺的三组分N-叔烷基化反应,底物范围适用于烷基、芳基和烯基硼酸。研究发现,反应原位生成的苯酚酮亚胺螯合的四配位硼复合物在可见光照射下跃迁至激发态,促进了区域选择性的1,3-硼迁移,高效合成了一系列结构新颖的邻羟基 α -叔胺胺类化合物(图2b)。

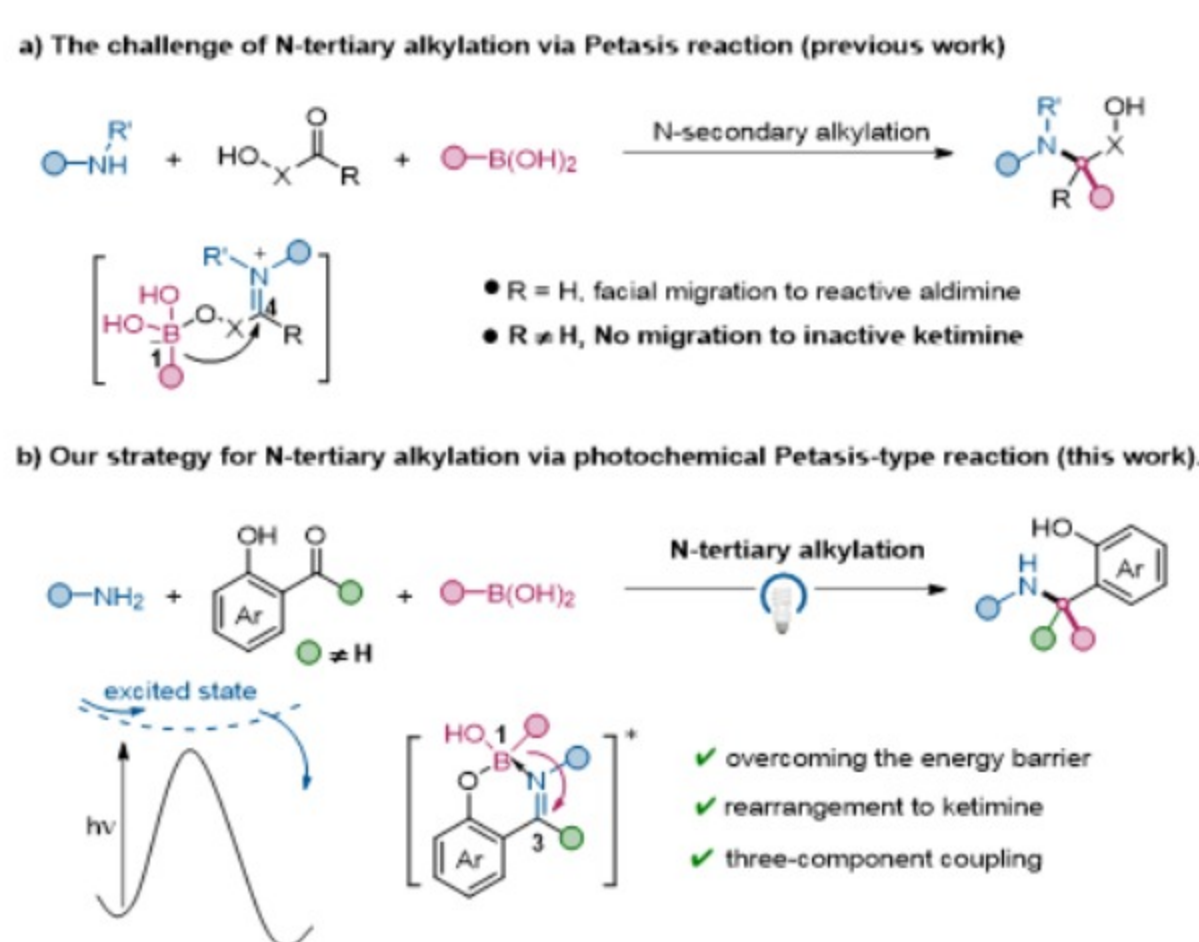


图2 光化学1,3-硼迁移实现三组分N-叔烷基化反应

陈以昀课题组在有机硼的光化学反应研究领域深耕多年,取得了卓越的成就。自2014年起,该课题组率先发展了基于环状三价碘试剂BI-OH的可见光催化体系,实现了烷基硼酸的氧化及一系列生物相容的交叉偶联反应(*J. Am. Chem. Soc.*2014, 136, 2280; *Angew. Chem., Int. Ed.*2015, 54, 1881; *Chin. J. Chem.*2018, 36, 1209)。随后,他们巧妙设计了烷基硼酸与酮酸的分子复合物,在可见光激发下实现了直接的酮酸加成反应,并解决了自由基基加成反应的不可逆性难题(*J. Am. Chem. Soc.*2019, 141, 16237)。在此基础上,该课题组将研究重点转向了四配位硼的光化学性质,特别是激发态硼迁移反应。通过系统研究各种酮类和有机硼酸形成的四配位硼络合物,他们首次成功实现了1,3-二酮与有机硼酸形成的四配位硼络合物在可见光激发下的选择性1,3-硼迁移,高效构建了一系列具有重要应用价值的 β -羰基叔醇化合物(*Angew. Chem., Int. Ed.*2024, e202316481),文章被评为当月阅读量最多文章。

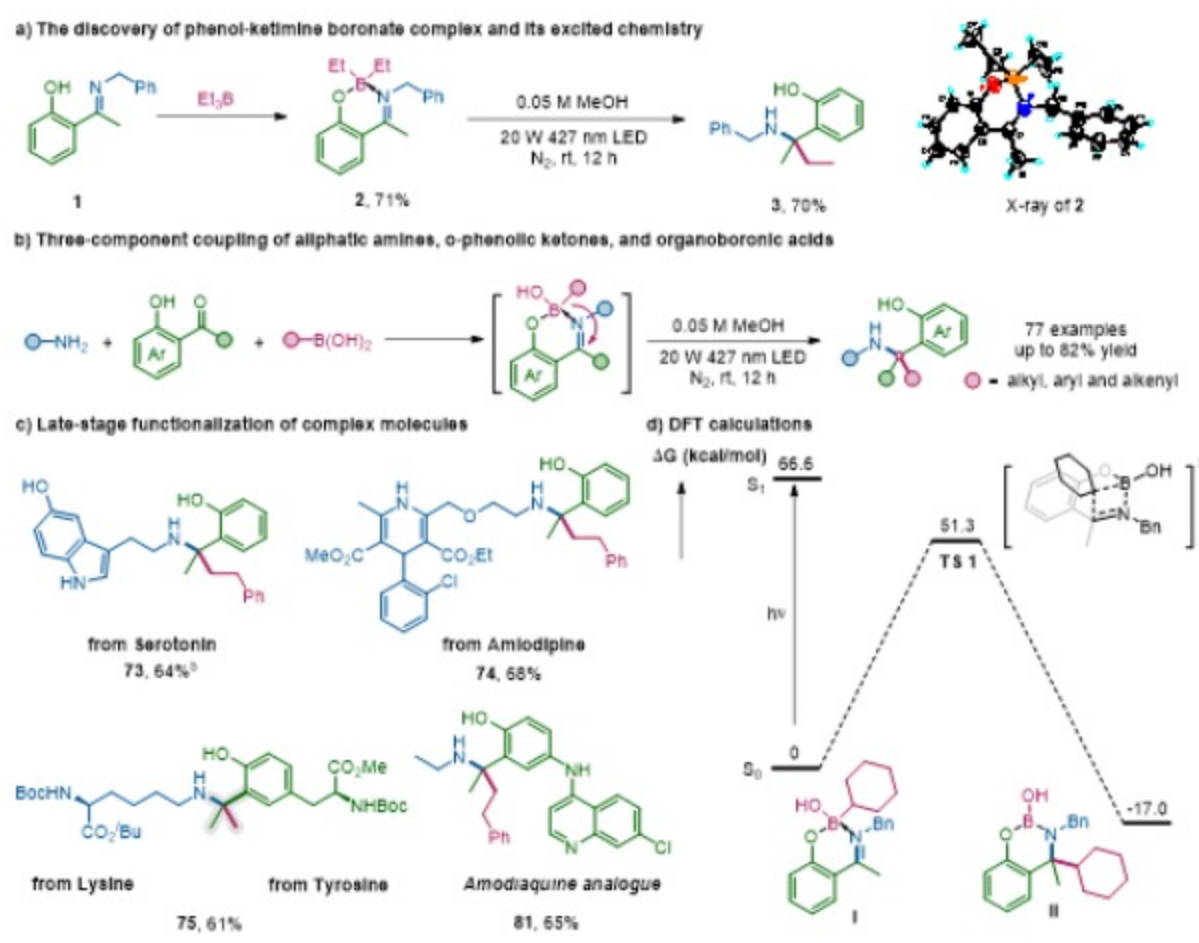


图3 三组分N-叔烷基化反应的发现及其合成应用

在课题组前期光化学硼迁移至酮反应的基础上,本研究创新性地设计了脂肪胺、邻苯酚酮和有机硼酸的三组分偶联反应。研究发现,邻苯酚酮亚胺与三乙基硼原位形成的苯酚酮亚胺螯合四配位硼复合物,在蓝光激发下发生选择性1,3-硼迁移,得到 α -叔胺产物3(图3a)。值得一提的是,该反应具有广泛的底物普适性,能够兼容多种结构的烷基伯胺、邻苯酚酮以及烷基、芳基和烯基硼酸,模块化地合成结构多样的邻羟基叔胺类化合物,并表现出优异的化学选择性和官能团耐受性(图3b)。此外,该方法成功应用于复杂生物活性分子和药物分子类似物的后期修饰,展示了其在药物发现和合成中的巨大潜力,被评审专家评价具有Click反应的特点(图3c)。自由基种和自由基淬灭实验有力地排除了自由基加成机理。M06-2X/6-31G*密度泛函理论(DFT)计算表明,可见光激发苯酚酮亚胺螯合的四配位硼复合物至激发态后,有效克服了基态1,3-硼迁移至酮亚胺的高能垒(51.3 kcal/mol,图3d),从而促进了分子内重排。该研究首次揭示了激发态四配位硼复合物迁移至酮亚胺的光化学转化,为传统热化学四配位硼迁移无法实现的化学转化提供了全新的解决思路。这一发现有望在药物化学、材料化学和化学生物学等领域开辟新的研究方向。

该研究成果发表于《自然通讯》(Nature Communications),上海有机所博士研究生邹鹏、郑州大学博士研究生付东民和上海有机所硕士研究生王昊阳为共同第一作者,上海有机所陈以昀研究员和郑州大学蓝宇教授为共同通讯作者。该研究得到了国家自然科学基金委重点项目、中国科学院战略性先导科技专项、和生命过程小分子调控全国重点实验室的大力支持。

Photochemical 1,3-Boronate Rearrangement Enables Three-Component N-alkylation for α -tertiary Hydroxybenzylamine SynthesisPeng Zou¹, Dongmin Fu¹, Haoyang Wang¹, Ruoyu Sun, Yu Lan^{*}, and Yiyun Chen^{*}*Nat. Commun.*2024, 15, 10234

原文链接:

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-54165-6>

陈以昀课题组主页:



上一篇: 上海有机所开发出胺的糖基化修饰新方法

下一篇: 上海有机所在C-F键活化机制研究方面取得进展

政府机构

新闻媒体

国内科研机构

国外科研机构

国内院校