

陈弓/许民瑜 Nat Synth: 光/铜催化的 N-糖苷合成

近日，南开大学陈弓教授课题组与新加坡国立大学许民瑜 (Ming Joo Koh) 教授课题组合作，开发了光、铜催化糖基砜给体的自由基脱砜 C-N 偶联合成 N-糖苷，高效地实现了一系列有价值的 N-糖苷的合成。此外，该反应对水兼容并且对不同的亲核试剂体现出了较好的化学选择性，能够在底物具有多个亲核位点时进行选择性的 N-糖苷化反应。相关成果于发表在 *Nature Synthesis* 上。

正文

糖类化合物在多种生命活动中发挥着重要作用，在现代药物开发中也有广泛的应用。O-和 N-糖苷是自然界中存在最为广泛的两类糖苷化合物。核苷作一类特殊的 N-糖苷，构成了生物体遗传信息的核心骨架，核苷类似物也广泛存在于天然产物 (Herbicidin, 图 1a) 和药物中 (利巴韦林, Ribavirin, 图 1a)。近几十年来糖苷化反应已经取得了极大的进展，然而 N-糖苷的合成发展却相对滞后，主要是因为 N-亲核试剂的碱性给反应带来了极大的挑战。目前构建糖苷键的策略主要依赖于杂原子亲核试剂与糖基氧鎓离子中间体的极性取代反应，这些中间体通常由糖基供体在酸性条件下生成 (图 1b)。这类酸催化的策略能够很好的应用于 O-糖苷，但是对于 N-糖苷的适应性则较差。为了提高 N-糖苷化的效率，往往需要更高的反应温度和更剧烈的反应条件，这对酸敏感的基团显然是不友好的。此外，氧鎓离子中间体对于不同亲核试剂的区分能力较差、对水分较为敏感，这需要使用保护基对非反应位点进行保护以及将反应体系严格除水。另一方面，糖自由基中间体有着和糖基氧鎓离子不同的反应活性，这为糖苷键的构建开辟了新的反应模式。目前，糖自由基介导反应主要集中在与各类自由基受体 (如缺电子烯烃、芳杂环、二硫键等) 加成得到 C-糖苷或 S-糖苷等。最近研究表明，金属催化剂可以进一步调节糖自由基的反应活性，以一种更加可控的方式实现 C-糖苷的构筑。然而，糖自由基与 N-或 O-亲核试剂的反应制备相应的 N-或 O-糖苷仍然难以实现 (图 1b)。下载化学加 APP 到你手机，收获更多商业合作机会。近日，南开大学陈弓教授课题组与新加坡国立大学许民瑜 (Ming Joo Koh) 教授课题组合作，开发了光、铜催化糖基砜给体的自由基脱砜 C-N 偶联合成 N-糖苷 (图 1d)，高效地实现了一系列有价值的 N-糖苷的合成。此外，该反应对水兼容并且对不同的亲核试剂体现出了较好的化学选择性，能够在底物具有多个亲核位点时进行选择性的 N-糖苷化反应。相关成果于发表在 *Nature Synthesis* 上。

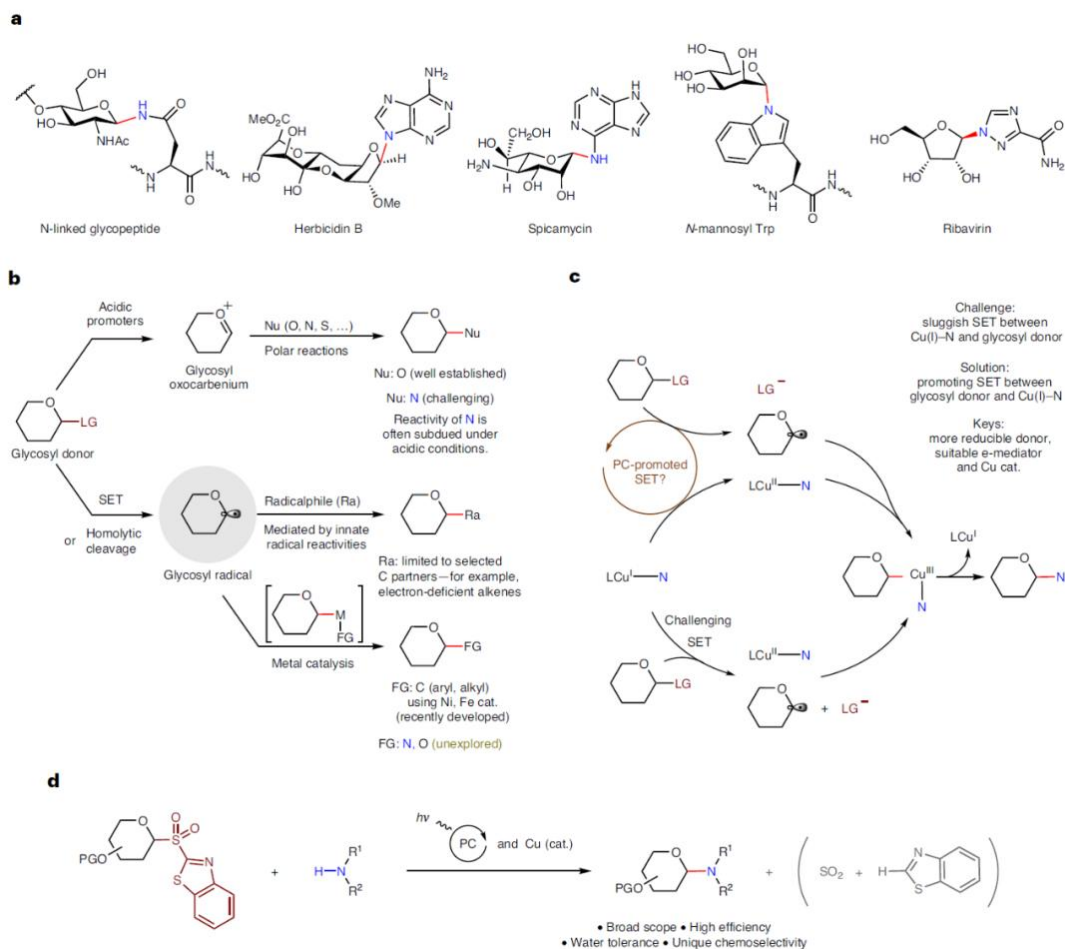


图 1 糖自由基介导的 N-糖苷合成

作者首先对不同的糖给体进行了考察，发现氯代糖 **1**、吡啶糖基砜 **4**、对甲苯基糖基砜 **5** 等均无法发生反应，只有苯并噻唑糖基砜 **6** 能够较好的参与该反应。随后以糖基砜 **6** 和 3-氯-1-H-吡唑 **2** 模型底物，经过一系列条件考察，最终在 **6** (1.0 当量)，**2** (1.5 当量)，1 mol% [Ir(dtbbpy)ppy₂]PF₆ 光敏剂，10 mol% Cu(MeCN)₄PF₆ (**PC1**) 催化剂，15 mol% dtbbpy 配体，BTMG (2.0 当量) 存在下，以二氯甲烷 (0.033 M) 为溶剂，蓝光照射反应 24 小时，以 88% 的核磁收率得到 N-糖苷产物 **3** (图 2a)，反应放大到 3 mmol 规模也能够以 81% 的分离收率得到产物。值得注意的是，在无 **PC1** 的条件下反应也能够进行，但是仅以 49% 的收率得到产物 **3**，并且伴随着副产物 **9** (10%)，**10** (26%) 的生成。作者认为体系中的 Cu(I)-N 复合物可以作为光敏剂实现和糖给体 **6** 之间的电子转移。加入和不加光敏剂 **PC1** 的反应收率随时间变化曲线表明，光敏剂的加入大大加速了反应过程 (图 2c)。

为了对反应机理有更深入的了解，作者通过自由基捕获实验以 81% 的分离收率得到了糖自由基被 TEMPO 捕获的产物（图 2a, Entry 24），证明了该反应的自由基历程。作者对不同的糖给体进行还原电势的测定发现，糖基砜 **6** 还原电势相对较低（图 2b），更容易被 Ir 光敏剂还原。Stern-Volmer 荧光淬灭实验表明，激发态的 **PC1** 不是被单独的 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ ，糖基砜 **6**，**2** 或者 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ 和 **2** 的混合物淬灭，而是被 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ ，**2** 和 BTMG 的混合物淬灭。基于以上的研究和文献报道，作者给出了可能的机理（图 2d）。

（1）单独的铜催化可以在光激发下实现自由基介导的 C-N 偶联反应，从而为 N-糖苷化反应提供一条常规的反应途径（绿色箭头表示）。首先，N-亲核试剂在碱（BTMG）的作用下与 Cu(I) 形成 Cu(I)-N 复合物 **I**，激发态的 Cu(I)-N 复合物 **I** 与糖基砜 **II** 发生单电子转移（SET）生成 Cu(II)-N 复合物 **III** 和糖自由基中间体 **IV**，生成的 BthSO_2 随后释放出二氧化硫及质子化得到 **7**。糖自由基 **IV** 可以进一步与 Cu(II)-N 复合物 **III** 反应得到 Cu(III) 中间体 **V**，经还原消除得到 N-糖苷产物 **VI** 并再生 Cu(I) 催化剂。这是一条可行的路径但是反应效率和产物的选择性较低。作者认为，激发态 Cu(I)-N 复合物 **I** 较弱的还原能力是造成反应选择性较低的主要原因。另一方面，糖基砜 **II** 可能会在光激发下通过能量转移（ET）发生 C-S 键的均裂生成糖自由基 **IV**， SO_2 和 Bth 自由基，这种竞争性的 C-S 键的均裂过程会导致副产物的生成。（2）铱光敏剂（**PC1**）可以在光激发下改变 Cu(I)-N 复合物 **I** 与糖基砜 **II** 之间的电子流动，从而为 N-糖苷化反应提供一条更加快速、化学选择性更高的途径（蓝色箭头表示）。激发态的 Ir(III) 能够从 Cu(I)-N 复合物 **I** 接受一个电子从而产生 Ir(II) 和 Cu(II)-N 复合物 **III**，还原态的 Ir(II) 具有较高的还原电势，能够向糖基砜 **II** 传递一个电子产生糖自由基 **IV** 和基态 Ir(III) 催化剂。**III** 和 **IV** 能够进一步反应生成 N-糖苷产物 **VI** 并再生 Cu(I) 催化剂。总体来讲，光敏剂作为电子梭能够加速 Cu(I)-N 复合物和糖基砜给体间的电子转移，为铜催化的 N-糖苷化反应提供了一条更加高效的途径，反应速率的提高也相应的抑制了副产物的生成。

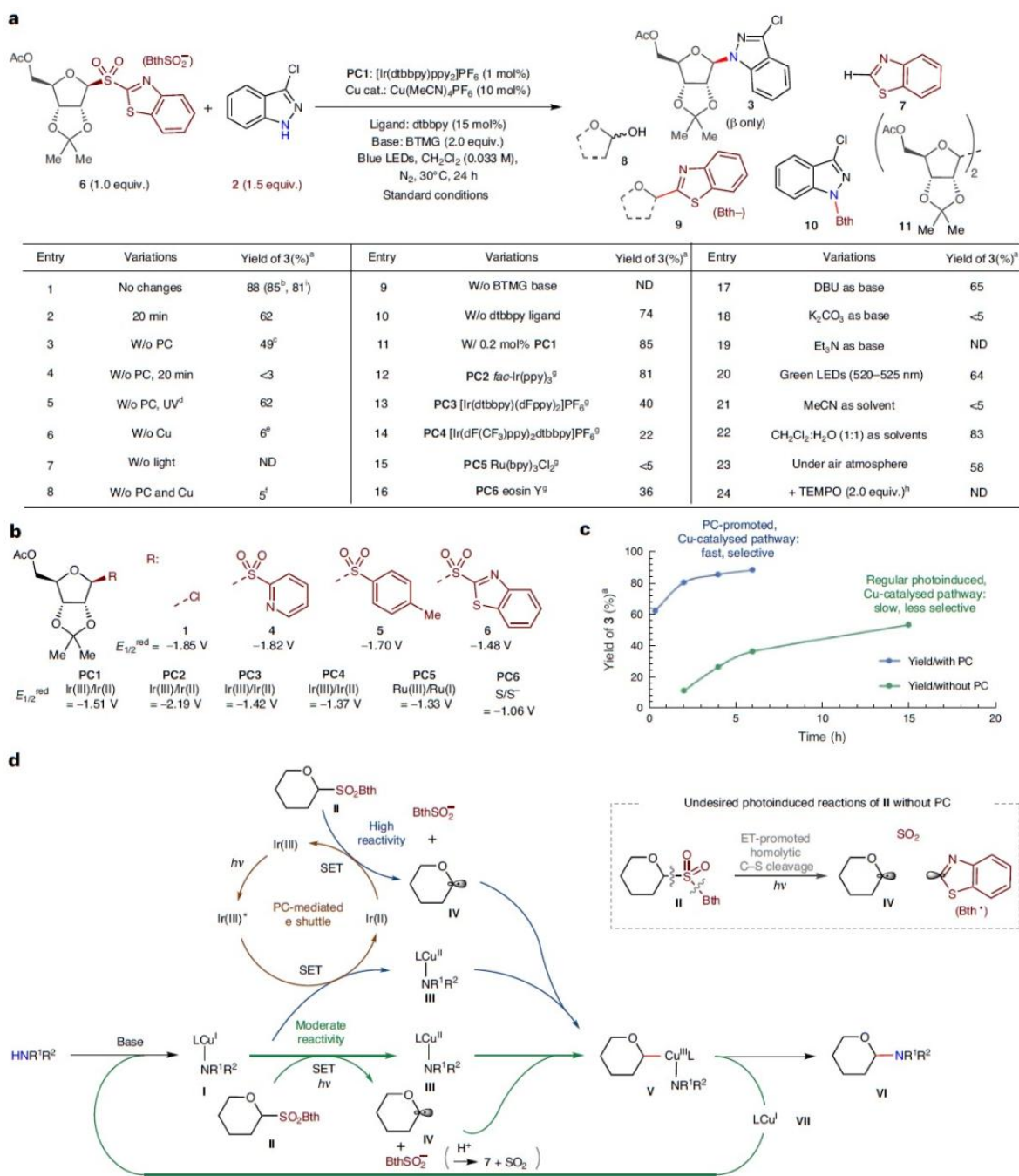


图 2 反应条件优化和机理研究

在最优条件下，作者对使用糖基磺 6 作为模型底物对 N-亲核试剂的适用范围进行了考察（图 3）。结果显示，无论是芳香环上的 NH 还是芳环外的 NH/NH₂ 亲核试剂都能够很好的适用于该反应。具有相对酸性（pK_a < 20）的 NH 基团表现出了较高的反应活性和较高的β立体选择性。作者认为，酸性强的 NH 可能更容易生成反应所需的 Cu(I)-N。具有各种取代基的 1-H-吡唑类底物（3, 12-18）能够以较好的反应收率和单一的β选择性得到目标产物。三唑类

(**19, 20**)、氮杂吡啶 (**21, 22**) 和吡咯 (**25**) 同样能够很好的参与该反应。咪唑和 1,2,3-苯并三氮唑能够以较好的收率和稍微降低的立体选择性得到 N-糖苷产物 **36** 和 **20** ($\beta:\alpha$ 分别为 7.5:1 和 11:1)。有趣的是, 1,2,4-三氮唑-3-羧酸甲酯以优秀的收率和选择性得到了 N2 糖基化的产物 **19**, 而传统氧鎓离子过程中主要得到 N1 糖基化产物。作者认为 3 位的酯基可能作为导向基促进了 N2 位 Cu(I)-N 物种和 C-N 键的生成。酸性相对较低咪唑类底物 ($pK_a < 21$) 能够以较高的收率得到产物 (**23, 24**), 但是选择性较低。各种嘌呤底物能够以中等到优秀的收率和单一的 β 选择性得到 N-糖苷产物 (**26-31**)。遗憾的是, 嘧啶碱基和酰胺类底物无法在该条件下实现转化 (**32, 33**)。各种芳胺类底物 (**35, 37**) 同样可以反应, 但是立体选择性较低。药物分子中常见的磺酰胺基团也能够高效的进行 N-糖基化反应。对于一些 N-亲核试剂反应立体选择性降低的原因目前尚不清楚, 作者推测可能不同的 N-亲核试剂在反应中可能经历了不同的反应机理(内球或外球途径), 从而导致不同的立体选择性结果产生。此外, 该反应也实现了一系列药物分子和多肽的后期糖基化修饰 (**38-43**)。

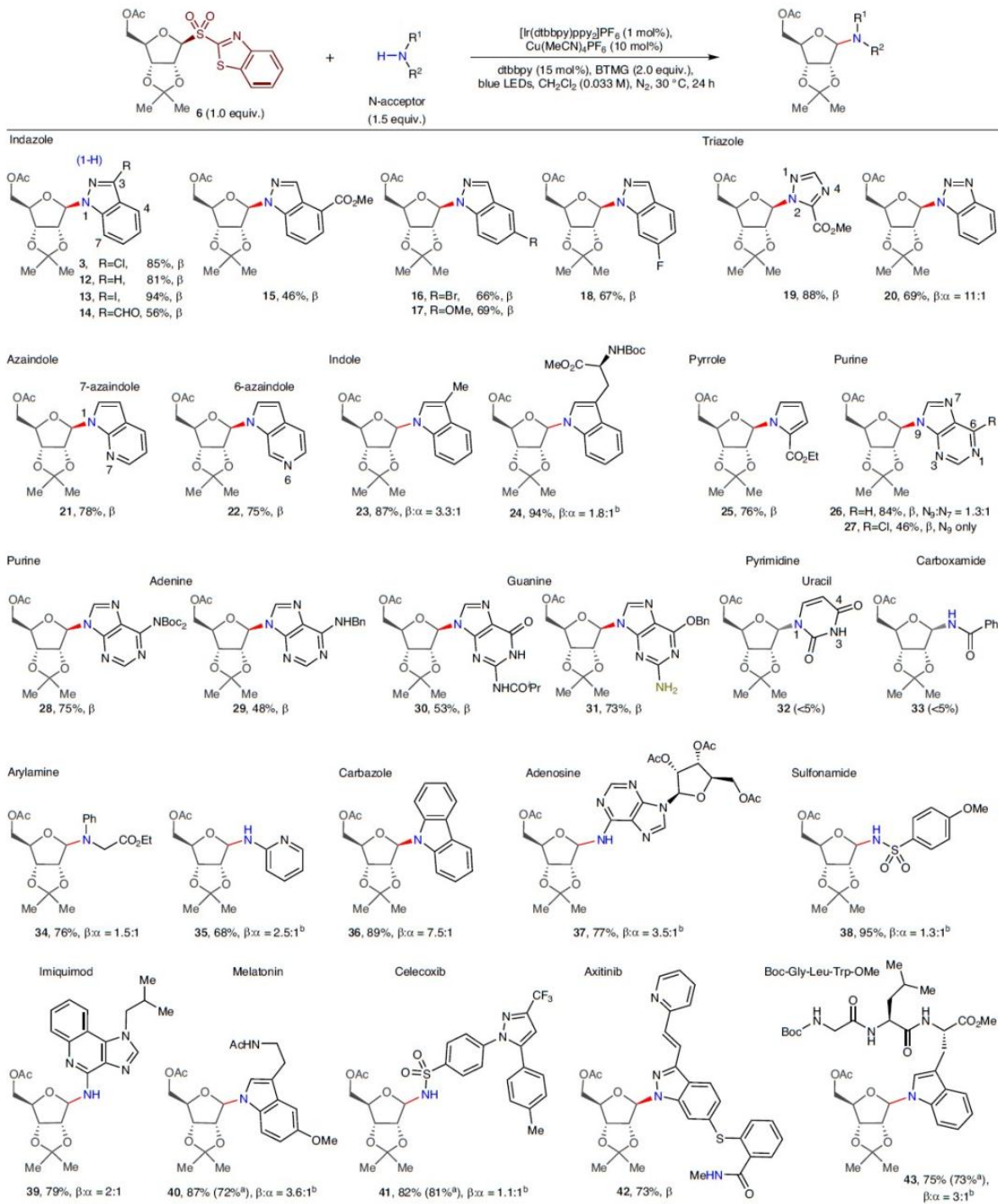


图 3 N-亲核试剂的底物范围

如图 4 所示，作者对不同的糖基砜底物进行了适用性考察。其中核糖 (**44**)、5-脱氧核糖 (**45**)、阿拉伯糖 (**49**)、呋喃甘露糖 (**51**)、鼠李糖 (**52**)、半乳糖 (**54**)、甘露糖 (**55**)、N-乙酰氨基葡萄糖 (**61**) 均以较高的收率和单一的立体选择性得到 N-糖苷产物。而木糖 (**53**)、葡萄糖 (**58**)、2-脱氧

葡萄糖 (60) 等则选择性较差。我们尝试通过糖基砜 59 的邻基参与效应调控反应的立体选择性, 但是仅得到了 2 位 OAc 消除副产物。值得一提的是, 对于具有多个亲核位点的复杂底物, 该反应能够实现化学选择性 N-糖基化反应 (62, 63, 64)。

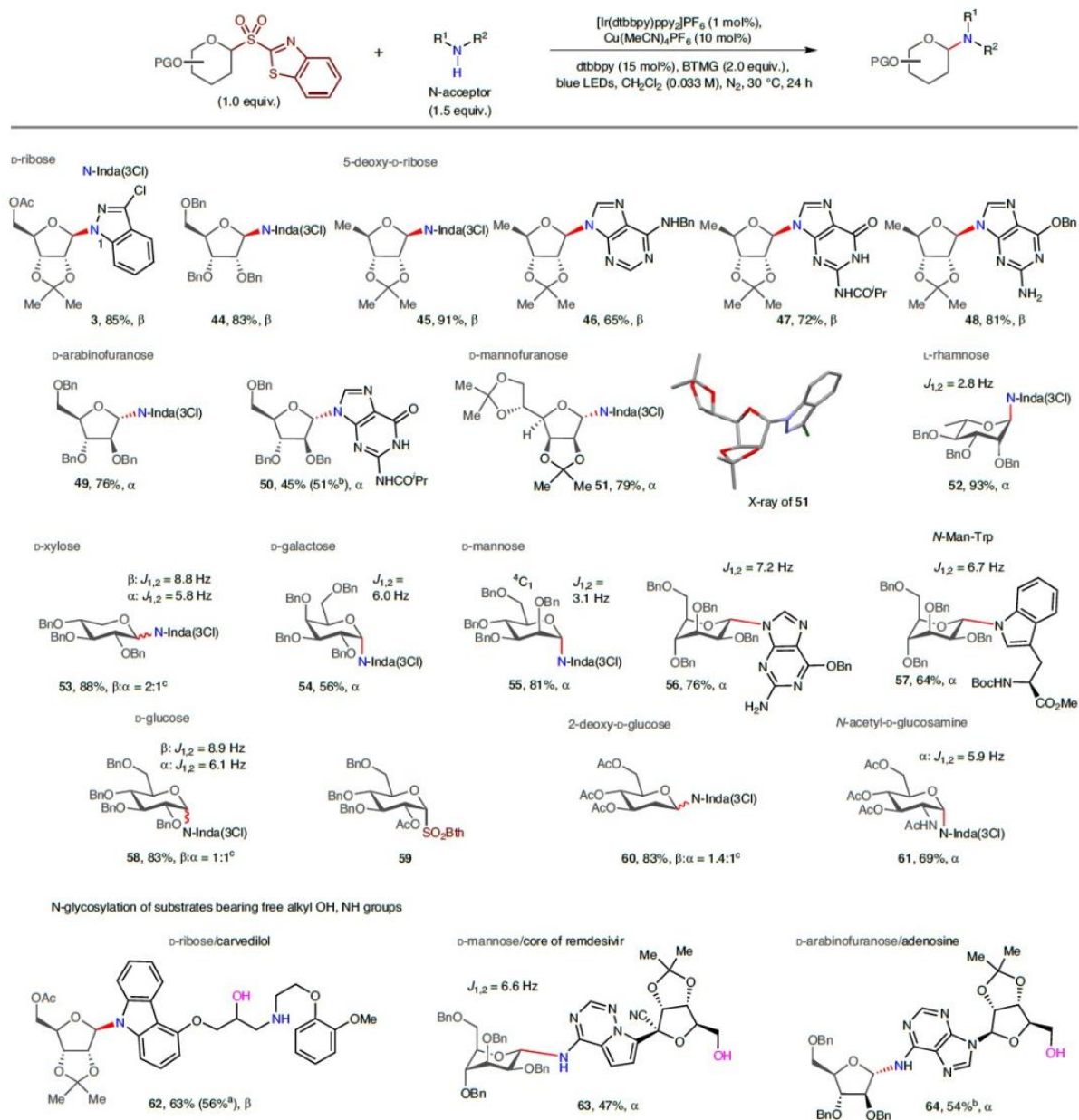


图 4 糖基砜底物的底物范围

总结

陈弓教授课题组开发了一种光铜催化、自由基介导的 N-糖苷化反应，成功的合成了一系列有价值的 N-糖苷产物。作者使用容易被还原的苯并噻唑糖基砜作为给体是实现常规光诱导、铜催化的 N-糖苷化反应的关键。光敏剂的加入作为电子梭极大的促进了糖基砜和 Cu(I)-N 之间的电子转移，从而加速了 N-糖苷化反应的速率。该方法能够从容易获得的前体出发，实现一系列复杂 N-糖苷的合成以及药物分子的后期糖基化修饰。值得一提的是，该自由基 N-糖苷化反应表现出了较高的化学选择性和对水的耐受性，有效的解决了传统离子型糖苷化反应的固有难题。这一成果近期发表在 *Nature Synthesis* 上 (DOI: 10.1038/s44160-024-00496-7)，南开大学博士生孙启凯和新加坡国立大学博士后王权权为该论文的共同第一作者，通讯作者为南开大学陈弓教授和新加坡国立大学许民瑜 (Ming Joo Koh) 教授。

文献详情:

Qikai Sun, Quanquan Wang, Wenzhuo Qin, Kaiyu Jiang, Gang He, Ming Joo Koh & Gong Chen. N-glycoside synthesis through combined copper- and photoredox-catalysed N-glycosylation of N-nucleophiles. *Nat. Synth* (2024). <https://doi.org/10.1038/s44160-024-00496-7>