

光/酶催化自由基酰化合成 β -酮腈

车福华^{1,2}, 白金彤², 黄春帅^{1,2,3}

(1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012;

2. 烟台新药创制山东省实验室, 中科环渤海(烟台)药物高等研究院, 烟台 264117;

3. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

摘要 建立了一种可见光驱动下焦磷酸硫胺素(ThDP)依赖酶与光催化剂协同催化的新方法, 实现了芳香醛与偶氮腈的自由基酰化反应, 高效合成了一系列 β -酮腈类化合物. 该体系利用光催化产生氰烷基自由基, 并与酶活性中心内由ThDP稳定的酮基自由基发生交叉偶联, 在温和条件下构建C—C键. 此反应具有广泛的底物适用性和良好的官能团兼容性. 本研究是首例光生物催化合成 β -酮腈的报道, 为绿色合成及酶催化非天然转化提供了新策略.

关键词 光生物催化; 自由基酰化; 焦磷酸硫胺素; β -酮腈

中图分类号 O621

文献标志码 A

doi: 10.7503/cjcu20260029

Photobiocatalytic Radical Acylation Facilitates the Synthesis of β -Ketonitriles

CHE Fuhua^{1,2}, BAI Jintong², HUANG Chunshuai^{1,2,3*}

(1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China;

2. Shandong Laboratory of Yantai Drug Discovery,

Bohai Rim Advanced Research Institute for Drug Discovery, Yantai 264117, China;

3. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

Abstract This paper reports a novel photobiocatalytic system that integrates thiamine diphosphate (ThDP)-dependent enzymes with photoredox catalysis to achieve radical acylation between aromatic aldehydes and azonitrile reagents under visible light irradiation. This method enables the efficient synthesis of β -ketonitriles *via* cross-coupling of an enzyme-bound ThDP-derived ketyl radical and a photogenerated cyanoalkyl radical under mild conditions. The reaction exhibits a broad substrate scope and good functional group compatibility. This work represents the first example of synthesizing β -ketonitriles *via* photobiocatalysis, offering a new strategy for sustainable synthesis and expanding the toolbox for non-natural enzyme catalysis.

Keywords Photobiocatalysis; Radical acylation; Thiamine diphosphate(ThDP); β -Ketonitrile

近年来, 自由基介导的酰化反应已逐渐发展成为构建复杂分子结构, 尤其是碳-碳(C—C)键的重要策略之一^[1,2]. 与传统化学催化相比, 酶催化在效率、可持续性、可进化性方面展现出显著优势^[3], 其反应条件温和, 符合绿色化学理念, 因而在C—C键构建领域受到广泛关注. 然而, 天然酶的底物范围和反应类型通常较为局限, 制约了其在合成化学中的进一步应用. 值得关注的是, 将可见光催化与生物催化融合可在温和条件下开辟自由基反应新途径^[4], 实现以往难以进行的化学转化, 从而拓展了

收稿日期: 2026-01-13. 网络首发日期: 2026-04-09.

联系人简介: 黄春帅, 男, 博士, 研究员, 主要从事药物化学和合成生物学方面的研究. E-mail: huangchunshuai@simm.ac.cn

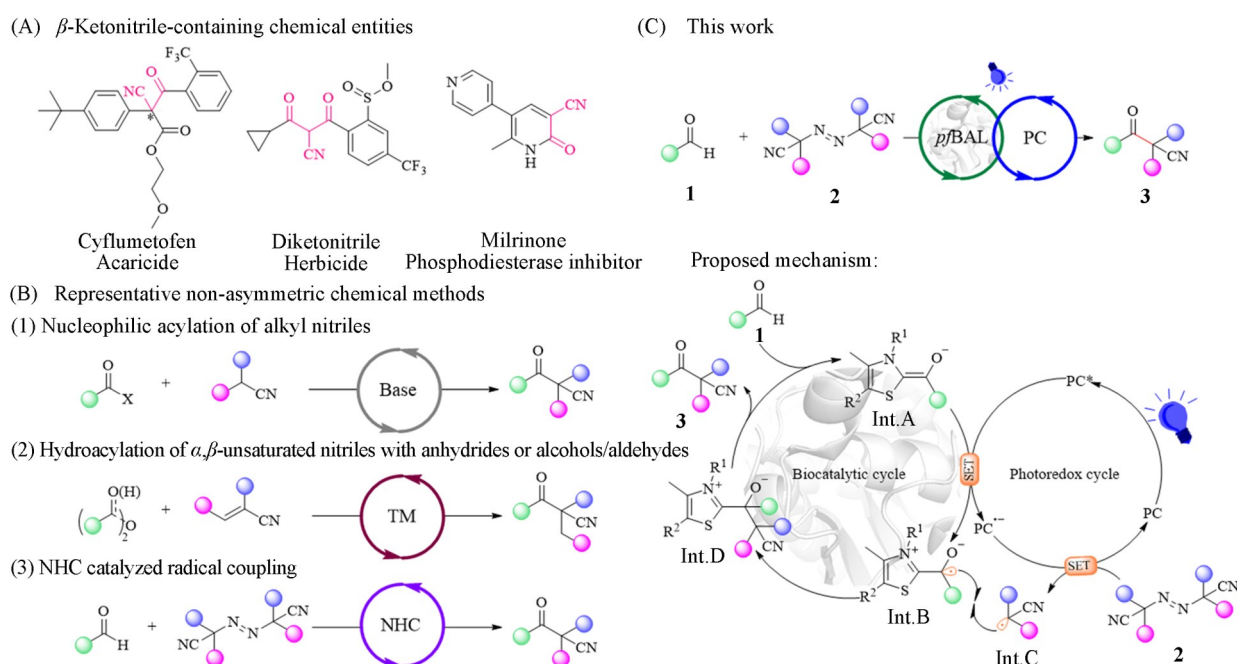
基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 22407132)资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No.22407132).

酶催化与光化学在合成中的应用边界,已成为当前合成化学中日益活跃的研究方向^[5-14].

焦磷酸硫胺素(ThDP)依赖酶在生物体内广泛存在,通常通过形成碳负离子—烯胺(Breslow 中间体)来介导 C—C 键的形成或断裂,其反应机制涉及亲核过程或与各类电子受体之间的单电子转移^[15-17]. 近期, Huang 等^[18-21]率先将 ThDP 依赖酶与光催化剂结合,实现了烷基自由基的酰化反应, Yang 等^[22]、Fasan 等^[23]及 Hayashi 等^[24]随后跟进,共同为光生物催化转化开辟了新途径. 此类反应充分利用酶的固有特性,并借助光催化体系,发展出一系列新型光驱动的非天然酶催化转化反应.

β -酮腈是一类具有重要价值的有机合成砌块[Scheme 1(A)], 广泛存在于药物、农用化学品、功能材料及天然产物中,是构建多种功能分子的关键中间体^[25-29]. 目前, β -酮腈的合成方法主要包括异噁唑开环、亲核氰化或酰化、亲电氰化、过渡金属催化的羰基化偶联或加成反应^[30,31], 以及 *N*-杂卡宾(NHC)催化的自由基过程等^[32][Scheme 1(B)]. 尽管已有多种合成策略被报道,但在温和、可持续条件下高效合成 β -酮腈仍面临巨大挑战^[33].



Scheme 1 Photobiocatalytic cyanoalkyl radical acylation

(A) Representative chemical entities containing the β -ketonitrile moiety; (B) representative synthetic methods for β -ketonitrile preparation; (C) this work and proposed mechanism.

受光生物催化促进自由基偶联的启发,本文设计通过协同的光氧化还原与生物催化体系,实现酶结合的 ThDP 衍生酮基自由基与氰烷基自由基的偶联,从而合成 β -酮腈类化合物. 如 Scheme 1(C) 所示,推测该过程的生物催化循环始于醛(1)与酶活性位点内的 ThDP 反应形成 Breslow 中间体(Int.A). 同时,在光还原循环中,光催化剂 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (PC)经光激发产生激发态(PC^*),通过单电子转移(SET)过程将 Breslow 中间体 Int.A 氧化,生成稳定的 ThDP 衍生酮基自由基(Int.B)及还原态的光催化剂自由基阴离子($\text{PC}^{\cdot-}$). 随后, $\text{PC}^{\cdot-}$ 进一步通过 SET 还原偶氮二异丁腈(AIBN, 2),产生腈自由基(Int.C), Int.B 与 Int.C 在酶活性位点附近发生自由基-自由基交叉偶联,形成中间体 Int.D,最终释放产物 3 并再生生物催化体系. 本研究通过光氧化还原催化与酶催化的协同作用,实现了 β -酮腈类化合物的高效合成,是首例利用光生物催化策略合成 β -酮腈类化合物的报道.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

3-甲基苯甲醛、偶氮二异丁腈、石油醚(PE)和乙酸乙酯(EA),分析纯,上海泰坦科技股份有限公司

司; 焦磷酸硫胺素(ThDP)、3-吗啉丙磺酸(MOPS)和碳酸铯(Cs_2CO_3), 分析纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 氯化钠和二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铱六氟磷酸盐($[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6]$), 分析纯, 上海毕得医药科技股份有限公司; 甲苯、二甲亚砜(DMSO)、甘油和十二烷, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 200~300目硅胶和1 mm薄层层析硅胶板, 烟台新诺新材料技术有限公司; 硫酸卡那霉素和异丙基- β -D-硫代半乳糖苷(IPTG), 分析纯, 上海麦克林; 胰蛋白胨和酵母提取物, 分析纯, 北京奥博星生物技术有限责任公司; 限制性内切酶DpnI, 赛默飞世尔科技公司; SDS-PAGE试剂盒、Phanta Max Super-Fidelity DNA Polymerase、感受态细胞*Escherichia coli* DH5 α 、*E. coli* BL21(DE3)和DNA胶回收试剂盒, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

40 W 420~430 nm LED灯, 徐州爱佳电子科技有限公司; Agilent 1260 Infinity II型高效液相色谱仪、Agilent 8860型气相色谱仪和Sciex ZenoTOFTM 7600型高分辨率质谱(HRMS), 安捷伦科技有限公司; 致微GF85DA型高压灭菌锅和一恒DHP-9162型恒温培养箱, 青岛爱普科生物工程有限公司; Bruker AVANCE NEO 600 M型核磁共振波谱仪(NMR), 瑞士Bruker公司; 长城DL-400型旋转蒸发仪, 郑州长城科工贸有限公司; ME204E型分析天平, 瑞士梅特勒-托利多公司; 5425型高速离心机, 德国艾本德公司; N30 Touch型微量分光光度计, 德国Implen公司; Super(1120/750/900)型手套箱, 上海米开罗那机电技术有限公司。

1.2 实验过程

1.2.1 实验溶液的配制 LB培养基: 称取5 g胰蛋白胨, 2.5 g酵母提取物和5 g NaCl, 溶解于500 mL纯水中, 经高压蒸汽灭菌(120 $^{\circ}\text{C}$, 15 min)后, 冷却, 室温下密封保存。10 $\times$ 磷酸盐缓冲液: 分别称取23.1 g KH_2PO_4 和125.4 g K_2HPO_4 (或168 g $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), 用去离子水溶解后定容至1 L, 经高压灭菌后于室温保存。TB培养基: 称取12 g胰蛋白胨和24 g酵母提取物, 加入4 mL甘油及900 mL纯水, 溶解后经高压灭菌, 冷却后加入已灭菌的100 mL 10 $\times$ 磷酸盐缓冲液, 混合均匀后于室温密封保存。

1.2.2 蛋白表达与纯化 将携带表达质粒(如pET28a-*P*/BAL)的*E. coli* BL21(DE3)单菌落接种于含50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 卡那霉素的6 mL LB培养基中, 于37 $^{\circ}\text{C}$, 250 r/min条件下振荡培养12~14 h。将该种子液转接至含相同抗生素的600 mL TB培养基中, 于37 $^{\circ}\text{C}$ 培养至 OD_{600} 值达到0.6~0.8。加入IPTG至终浓度0.5 mmol/L, 于25 $^{\circ}\text{C}$ 诱导表达16 h。离心(3500 r/min, 4 $^{\circ}\text{C}$, 15 min)收集菌体, 每克湿菌体重悬于5 mL裂解缓冲液中(50 mmol/L Tris-HCl+300 mmol/L NaCl, pH=7.5)。经冰浴超声破碎后, 将裂解液于4 $^{\circ}\text{C}$, 12000 r/min离心45 min。取上层清液, 用AKTA pure系统及其配备的HisTrap柱纯化带His₆标签的融合蛋白。收集含目标蛋白的馏份, 使用50 kDa截留分子量的Amicon Ultra超滤管, 以MOPS缓冲液(50 mmol/L, pH=7.5)进行换液并浓缩。将纯化后的蛋白与甘油混合(终浓度20%, 体积分数), 分装为100 μL 等份, 用液氮速冻后于-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。蛋白浓度通过测定280 nm处的吸光度确定。

1.2.3 消旋品的合成 向装有搅拌子的反应管中, 依次加入醛类底物(0.1 mmol)、偶氮二异丁腈(0.2 mmol)、3-三甲基-5,6,7,8-四氢-4*H*-环庚[*d*]噻唑-3-高氯酸铵(NHC, 摩尔分数20%), 快速加入 Cs_2CO_3 (0.05 mmol), 盖上聚四氟乙烯塞。将反应管置于手套箱中, 加入经除氧并置换为氮气的甲苯1 mL, 密封管口, 于80 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中加热回流搅拌2 h。反应结束后, 过滤除去不溶物, 滤液经减压浓缩得到粗产物。粗品以乙酸乙酯/石油醚为洗脱剂, 通过柱层析分离纯化, 得到相应的消旋品, 消旋品的核磁共振波谱图见本文支持信息图S1~S40。

1.2.4 光酶催化反应 所有酶催化反应均在氧气含量低于 5×10^{-6} (体积分数)的手套箱中进行。以底物1a与2a反应生成化合物3a为例: 向装有搅拌子的4 mL玻璃瓶中, 依次加入3-甲基苯甲醛(化合物1a, 0.004 mmol)、AIBN(化合物2a, 0.02 mmol)、光催化剂 $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6]$ (摩尔分数2%)、MOPS缓冲液[50 mmol/L, 含2.5 mmol/L MgSO_4 和4%(摩尔分数)ThDP, pH=7.5]以及酶*P*/BAL4(摩尔分数2.5%)。总反应体积为600 μL , 其中DMSO终浓度为20%(体积分数)。密封反应瓶后移出手套箱, 在波长为420~430 nm的LED灯照射下, 于室温搅拌反应12 h(反应期间使用风扇冷却以维持温度)。反应结束后, 加入1.0 mL乙酸乙酯及20.0 μL 内标溶液[含2%(体积分数)正十二烷的乙酸乙酯溶液], 充

分涡旋混合。取有机相,用气相色谱仪(GC)和高效液相色谱仪(HPLC)进行分析。目标物的产率依据正十二烷为内标的标准曲线通过GC计算确定(见本文支持信息图S41~S60);对映体过量值(*e. e.*)通过手性HPLC分析测定(见本文支持信息图S61~S66)。

1.2.5 化合物 **3a**~**3t** 的表征 所有目标化合物的物理性质和高分辨质谱数据列于表1,核磁共振波谱数据列于表2。自由基捕获反应混合物通过高分辨质谱分析(见本文支持信息图S67)。其中,化合物 **3r** 的绝对构型通过比较测得的电子圆二色光谱(ECD)与理论计算谱图确定(见本文支持信息图S68)。

Table 1 Appearance and HRMS data of target compounds

Compd.	Appearance	HRMS, m/z : $[M + H]^+$ (calcd.)
3e	Colorless oil liquid	299.9872(299.9880)
3n	Colorless oil liquid	299.9871(299.9880)
3q	Colorless oil liquid	178.0976(178.0975)
3r	Colorless oil liquid	230.1532(230.1539)
3s	Colorless oil liquid	244.1692(244.1696)
3t	Colorless oil liquid	220.1446(220.1445)

Table 2 ^1H NMR and ^{13}C NMR data of compounds **3a—**3t*****

Compd.	^1H NMR(600 MHz, CDCl_3), δ	^{13}C NMR(151 MHz, CDCl_3), δ
3a	7.98(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.42—7.37(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.71(s, 6H)	194.3, 138.8, 134.7, 133.8, 129.9, 128.6, 126.6, 122.8, 40.9, 25.8, 25.8, 21.5
3b	8.21—8.19(m, 2H), 7.17—7.14(m, 2H), 1.69(s, 6H)	192.3, 165.9(d, $J=257.2$ Hz), 132.4(d, $J=9.3$ Hz), 132.3(d, $J=9.3$ Hz), 129.8(d, $J=3.3$ Hz), 122.6, 116.1(d, $J=22.3$ Hz), 116.1(d, $J=22.3$ Hz), 40.7, 25.6, 25.6
3c	8.09(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.45(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 1.68(s, 6H)	192.7, 140.4, 131.8, 130.9, 130.9, 129.1, 129.1, 122.4, 40.8, 25.5, 25.5
3d	8.00(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 1.68(s, 6H)	192.9, 132.2, 132.1, 132.1, 130.9, 130.9, 129.2, 122.3, 40.7, 25.5, 25.5
3e	7.84(s, 4H), 1.68(s, 6H)	193.3, 138.1, 138.1, 132.8, 130.6, 130.6, 122.3, 102.2, 40.7, 25.5, 25.5
3f	8.16—8.14(m, 2H), 7.61—7.58(m, 1H), 7.50—7.47(m, 2H), 1.70(s, 6H)	194.0, 133.8, 133.6, 129.4, 129.4, 128.7, 128.7, 122.6, 40.8, 25.6, 25.6
3g	7.63—7.60(m, 1H), 7.58—7.54(m, 1H), 7.28—7.25(m, 1H), 7.21—7.18(m, 1H), 1.70(s, 6H)	196.3(d, $J=2.1$ Hz), 159.6(d, $J=252.1$ Hz), 134.4(d, $J=8.7$ Hz), 130.0(d, $J=3.0$ Hz), 125.0(d, $J=15.9$ Hz), 124.6(d, $J=3.3$ Hz), 121.7, 116.6(d, $J=22.3$ Hz), 44.0, 24.8(d, $J=2.5$ Hz), 24.8(d, $J=2.5$ Hz)
3h	7.98(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.19(d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.60(s, 6H)	193.3, 144.9, 130.9, 129.6, 129.6, 129.4, 129.4, 122.8, 40.6, 25.6, 25.6, 21.7
3i	7.79—7.78(m, 1H), 7.60—7.59(m, 1H), 7.39(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15—7.14(m, 1H), 3.84(s, 3H), 1.70(s, 6H)	193.8, 159.8, 134.9, 129.7, 122.7, 121.8, 120.3, 113.9, 55.5, 41.0, 25.7, 25.7
3j	8.00—7.98(m, 1H), 7.79—7.77(m, 1H), 7.50—7.47(m, 1H), 7.32—7.29(m, 1H), 1.70(s, 6H)	192.9(d, $J=2.2$ Hz), 162.6(d, $J=248.6$ Hz), 135.5(d, $J=6.4$ Hz), 130.5(d, $J=7.7$ Hz), 125.2(d, $J=3.3$ Hz), 122.3, 121.1(d, $J=21.3$ Hz), 116.3(d, $J=23.4$ Hz), 41.0, 25.6, 25.6
3k	8.08—8.06(m, 1H), 8.04(t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.57—7.56(m, 1H), 7.44(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 1.70(s, 6H)	192.9, 135.2, 133.8, 130.0, 129.4, 127.4, 122.2, 41.0, 25.5, 25.5
3l	8.19(t, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.12(d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.73—7.71(m, 1H), 7.37(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 1.69(s, 6H)	192.8, 136.7, 135.4, 132.3, 130.2, 127.8, 123.1, 122.2, 41.0, 25.5, 25.5
3m	8.36(t, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.16—8.14(m, 1H), 7.92—7.90(m, 1H), 7.22(t, $J=7.9$ Hz, 1H), 1.68(s, 6H)	192.7, 142.5, 138.2, 135.3, 130.2, 128.2, 122.2, 94.5, 40.9, 25.5, 25.5
3n	8.10(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.32(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.71(q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.70(s, 6H), 1.26(t, $J=7.7$ Hz, 3H)	193.4, 151.1, 131.2, 129.8, 129.8, 128.3, 128.3, 122.9, 40.7, 29.0, 25.7, 25.7, 15.1
3o	8.19(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.78(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 1.69(s, 6H)	193.1, 136.8, 132.5, 132.5, 129.6, 129.6, 121.8, 117.5, 116.9, 41.1, 25.2, 25.2

Continued

Compd.	^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ	^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3), δ
3p	7.68—7.66 (m, 1H), 7.65—7.63 (m, 1H), 7.09 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.67 (s, 6H)	195.2 (d, $J=2.5$ Hz), 158.6 (d, $J=252.4$ Hz), 137.1 (d, $J=8.7$ Hz), 132.6 (d, $J=3.2$ Hz), 126.6 (d, $J=18.0$ Hz), 121.3, 118.5 (d, $J=24.1$ Hz), 117.4 (d, $J=3.2$ Hz), 44.2, 24.8 (d, $J=2.7$ Hz), 24.8 (d, $J=2.7$ Hz)
3q	7.37 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)	188.5, 147.1, 131.6, 122.4, 109.2, 42.4, 39.8, 24.9, 24.9
3r	8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.25 (dq, $J=14.8$, 7.4 Hz, 1H), 1.89 (dq, $J=14.8$, 7.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 1.09 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)	194.0, 155.5, 132.1, 129.7, 129.7, 126.9, 126.9, 122.3, 46.6, 34.4, 31.8, 23.7, 23.7, 23.5, 9.5
3s	8.10 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 2.26 (dq, $J=14.8$, 7.4 Hz, 1H), 1.89 (dq, $J=14.8$, 7.4 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)	193.9, 157.7, 131.7, 129.4, 129.4, 125.8, 125.8, 122.3, 46.6, 35.3, 31.8, 31.1, 31.1, 31.1, 23.4, 9.5
3t	7.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.48—2.40 (m, 1H), 1.86—1.79 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)	189.42, 147.7, 131.4, 122.0, 109.5, 48.5, 45.9, 39.9, 26.1, 24.6, 23.5, 23.2

* Characterization using deuterated chloroform as solvent for ^1H NMR and ^{13}C NMR.

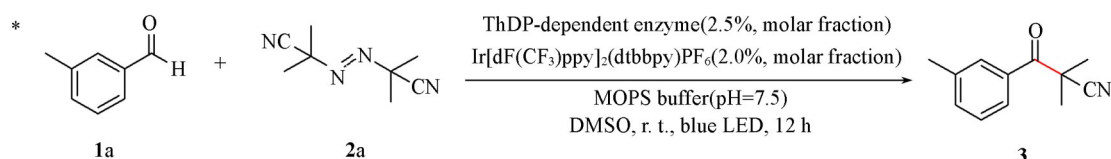
2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

为验证所提出的光生物催化合成 β -酮腈策略的可行性,以3-甲基苯甲醛(化合物1a)与偶氮二异丁腈(AIBN,化合物2a)作为模型底物(表3),在蓝光(420~430 nm LED)照射及 N_2 气氛下,以 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂,ThDP为辅因子,进行了反应条件探索.首先,对实验室自有

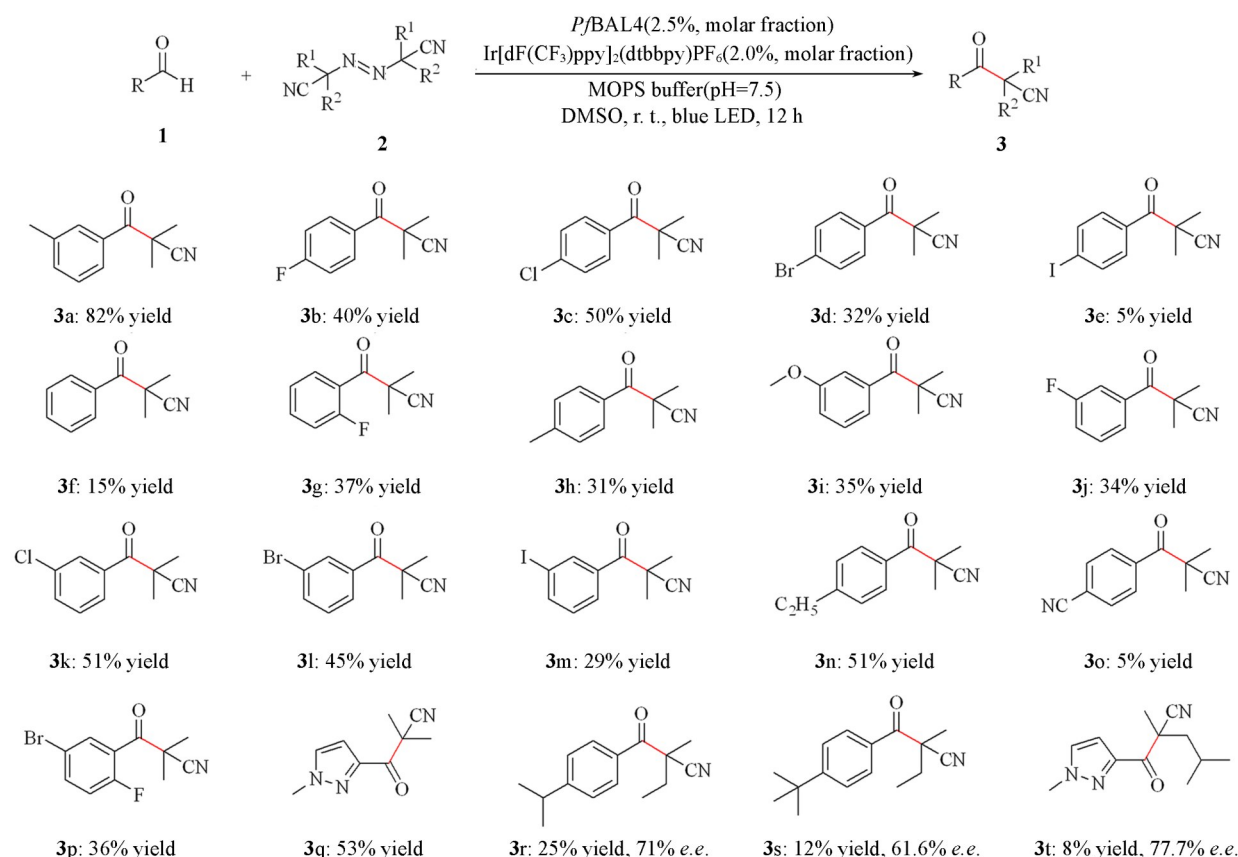
Table 3 Study of parameters for radical acylation*

Entry	Variations from the above conditions	Yield(%)
1	LKdcA	<5
2	EcMenD	<5
3	EcTK	<5
4	PpBFD	<5
5	CDH	<5
6	PjBAL	5
7	PjBAL2	30
8	PjBAL3	41
9	PjBAL4	82
10	Eosin Y instead of $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$	<5
11	$\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ instead of $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$	31
12	CH_3OH instead of DMSO	50
13	No enzyme	0
14	No blue LED	0
15	No $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$	<5
16	Air	0



2.2 底物范围的拓展

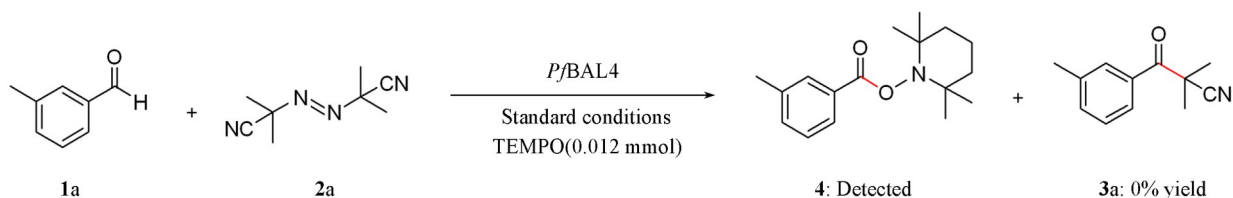
在获得最优反应条件后,考察了 *Pj*BAI4 催化自由基酰化反应的底物适用范围 (Scheme 2). 结果表明,该转化展现出优异的底物普适性,可高效实现多种芳香醛与 AIBN 的偶联反应. 芳环上无论邻、间或对位含有给电子基团 (如甲基、乙基、甲氧基) 或吸电子基团 (如氟、氯、溴和碘) 的醛类底物均能顺利参与反应,以中等至优良的产率得到相应的 β -酮腈产物 (化合物 **3a~3d** 和 **3g~3n**). 其中, 3-甲基苯甲醛的产率最优 (82%, 化合物 **3a**). 值得注意的是,与未取代的苯甲醛 (化合物 **3f**) 相比,苯环上带有取代基的醛类底物普遍表现出更高的反应产率. 此外,杂芳醛底物的电子效应对反应影响较小,亦能以良好产率实现转化 (化合物 **3q**). 进一步将偶氮试剂拓展至偶氮二异戊腈,在与 4-异丙基苯甲醛、4-叔丁基苯甲醛反应时,能以良好对映选择性得到相应产物 (化合物 **3r** 和 **3s**). 即使使用空间位阻更大的偶氮二异庚腈作为底物,反应的对映选择性依然得以保持 (化合物 **3t**). 化合物 **3r**, **3s** 和 **3t** 的绝对构型根据计算 ECD 数据被确定为 *S* 型.



Scheme 2 Substrate scope of radical acylation

2.3 自由基捕获实验

为探究自由基酰基转移反应中可能存在的自由基中间体,进行了自由基捕获实验.在最佳酶 *Pj*BAL4 的标准催化条件下,向反应体系中加入 0.012 mmol TEMPO 后,通过高分辨质谱(HRMS)分析反应混合物,检测到化合物 **4** 的生成(Scheme 4),从而证实反应过程中确有自由基产生.



Scheme 3 TEMPO trapping experiment

3 结 论

本文构建了一种新型的光生物催化协同体系, 通过将ThDP依赖酶与光氧化还原催化结合, 实现了传统方法难以进行的自由基酰化反应. 该平台利用酶结合的ThDP衍生酮基自由基与光催化产生的腈基自由基发生选择性交叉偶联, 从而高效构筑C—C键. 本研究不仅首次实现了光生物催化策略下 β -酮腈类化合物的合成, 也彰显了生物催化与光催化融合在拓展反应边界、实现非天然转化方面的强大潜力. 该策略为发展绿色、高效的合成方法提供了新思路, 并为探索酶催化未知反应性及丰富合成化学工具箱提供了重要框架.

支持信息见 <http://www.cjcu.jlu.edu.cn/CN/10.7503/20260029>.

参 考 文 献

- [1] Zhang Y., Zhang, Y. L., Lin J., Li Z. D., Huang H. C., *Org. Chem. Front.*, **2023**, 10(4), 1056—1085
- [2] Li F., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2023**, 39(2), 159—160
- [3] Reetz M. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135(34), 12480—12496
- [4] Tajwar M. A., Ali N., Zhang X. R., Jabeen R., Liu Y. T., Shangguan D. H., Qi L., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2024**, 40(6), 1290—1297
- [5] Litman Z. C., Wang Y. J., Zhao H. M., Hartwig J. F., *Nature*, **2018**, 560(7718), 355—359
- [6] Biegasiewicz K. F., Cooper S. J., Gao X., Oblinsky D. G., Kim J. B., Garfinkle S. E., Joyce L. A., Sandoval B. A., Scholes G. D., Hyster T. K., *Science*, **2019**, 364(6446), 1166—1169
- [7] Huang X. Q., Wang B. J., Wang Y. J., Jiang G. D., Feng J. Q., Zhao H. M., *Nature*, **2020**, 584(7819), 69—74
- [8] Huang X. Q., Feng J. Q., Cui J. W., Jiang G. D., Harrison W., Zang X., Zhou J. H., Wang B. J., Zhao H. M., *Nat. Catal.*, **2022**, 5(7), 586—593
- [9] Cheng L., Li D. A., Mai B. K., Bo Z. Y., Cheng L. D., Liu P., Yang Y., *Science*, **2023**, 381(6656), 444—451
- [10] Zhang Z. Y., Feng J. Q., Yang C., Cui H. Y., Harrison W., Zhong D. P., Wang B. J., Zhao H. M., *Nat. Catal.*, **2023**, 6(8), 687—694
- [11] Li M. L., Harrison W., Zhang Z. Y., Yuan Y. J., Zhao H. M., *Nat. Chem.*, **2023**, 16(2), 277—284
- [12] Li M. L., Yuan Y. L., Harrison W., Zhang Z. Y., Zhao H. M., *Science*, **2024**, 385(6707), 416—421
- [13] Yang X. J., Huang J. J., Guo J., Fang S. R., Wang Z. M., Wu G. J., Wu Y. Z., Zhong F. R., *Chem. Soc. Rev.*, **2025**, 54(11), 5157—5188
- [14] Qu G., Zhong F. R., Xu J., Huang X. Q., Sun Z. T., *Green Synth. Catal.*, **2025**, 7(2), 157—174
- [15] Hailes H. C., Rother D., Müller M., Westphal R., Ward J. M., Pleiss J., Vogel C., Pohl M., *FEBS J.*, **2013**, 280(24), 6374—6394
- [16] Chen X. Y., Wang Z. G., Lou Y. J., Peng Y. Z., Zhu Q. Y., Xu J., Wu Q., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(17), 94326—94329
- [17] Chabrière E., Vernède X., Guigliarelli B., Charon M. H., Hatchikian E. C., Fontecilla-Camps J. C., *Science*, **2001**, 294(5551), 2559—2563
- [18] Xu Y. Y., Chen H. W., Yu L., Peng X. C., Zhang J. W., Xing Z. Q., Bao Y. Y., Liu A. K., Zhao Y., Tian C. L., Liang Y., Huang X. Q., *Nature*, **2024**, 625(7993), 74—78
- [19] Xing Z. Q., Liu F. L., Feng J. Q., Yu L., Wu Z. P., Zhao B. B., Chen B., Ping H., Xu Y. Y., Liu A. K., Zhao Y., Wang C. Y., Wang B. J., Huang X. Q., *Nature*, **2025**, 637(8048), 1118—1123
- [20] Peng X. C., Feng J. Q., Liu F. L., Xie W. Z., Sun H. L., Xu Y. Y., Ming Y., Xing Z. Q., Zheng Y., Wang B. J., Long Y. T., Huang X. Q., *Nat. Synth.*, **2025**, 4(11), 1453—1461
- [21] Ming Y., Wu Z. P., Xu Y. Y., Chen Y., Xing Z. Q., Peng X. C., Chun J., Sun H. L., Wu J. Y., Zheng Y., Jiang L., Huang X. Q., *Nat. Catal.*, **2025**, 8(12), 1198—1207



- [22] Liu X., Xu S., Chen H. Y., Yang Y., *ACS Catal.*, **2024**, *14*(12), 9144—9150
- [23] Lu Y. C., Adukure R. D., Roy S., Chien D. L., McGill M. J., Polara S., Cisneros G. A., Scheidt K. A., Fasan R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*(21), 17804—17816
- [24] Kato S., Fujisawa S., Adachi Y., Bandai M., Mori Y., Mori S., Shirai T., Hayashi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, *147*(17), 14837—14844
- [25] Takahashi N., Nakagawa H., Sasama Y., Ikemi N., *J. Pestic. Sci.*, **2012**, *37*(3), 263—264
- [26] Pallett K. E., Little J. P., Sheekey M., Veerasekaran P., *Pestic. Biochem. Phys.*, **1998**, *62*(2), 113—124
- [27] Fleming F. F., Yao L. H., Ravikumar P. C., Funk L., Shook B. C., *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*(22), 7902—7917
- [28] Sharma P. K., Kumar R., Ram S., Chandak N., *Synth. Commun.*, **2021**, *51*(12), 1847—1856
- [29] Kiyokawa K., Nagata T., Minakata S., *Synthesis-Stuttgart*, **2018**, *50*(3), 485—498
- [30] Zhang S. Q., Xia J. B., *Org. Chem. Front.*, **2024**, *11*(9), 2613—2623
- [31] Hale L. V. A., Sikes N. M., Szymczak N. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*(25), 8531—8535
- [32] Wang J. M., Chen T., Yao C. S., Zhang K., *Org. Lett.*, **2023**, *25*(18), 3325—3329
- [33] Xu J., Cen Y. X., Singh W., Fan J. J., Wu L., Lin X. F., Zhou J. H., Huang M. L., Reetz M. T., Wu Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*(19), 7934—7945

(Ed.: L, F, K)