新型光敏剂 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈在无金属有机光合成中的应用

陈锦杨* 李玉涵 梅 兰 吴红谕

(长江师范学院化学化工学院 重庆涪陵 408000)

摘要 可见光促进的有机合成是近年来有机化学领域重要的研究热点和前沿。其中, 廉价易得的有机染料作为光催化剂的应用引起了人们的关注。近来, 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4CzIPN)作为一种新型的有机光敏剂, 在可见光诱导的自由基反应中表现出优异的催化性能。主要综述了可见光诱导下 4CzIPN 催化的无金属有机光合成反应, 介绍了 4CzIPN 引发不同类型自由基前体(包括硅试剂、羧酸及其衍生物、含硫试剂和氟试剂等)的光合成应用。

关键词 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4CzIPN); 有机光催化剂; 可见光诱导; 无金属

Application of Photosensitizer 2,4,5,6-Tetrakis(carbazol-9-yl)-1,3-dicyanobenzene in Photo-induced Transition-Metal-Free Organic Synthesis

Chen, Jinyang* Li, Yuhang Mei, Lan Wu, Hongyu

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangtze Normal University, Fuling, Chongqing 408000)

Abstract Visible-light-promoted organic synthesis is an important research hotspot and frontier in organic chemistry in recent years. Particularly, as a novel organic photosensitizer, 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-yl)-1,3-dicyanobenzene (4CzIPN) has showed excellent catalytic performance in visible-light-induced radical reactions. The recent progress on the transition-metal-free photosynthesis under visible-light catalyzed by 4CzIPN is reviewed, and the application of 4CzIPN for photocatalytic organic transformations from different precursors (including silicon reagent, carboxylic acid and its derivatives, sulfur-containing reagent and fluorine reagent) is included.

Keywords 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-yl)-1,3-dicyanobenzene (4CzIPN); organophotocatalyst; visible-light-induced; metal-free

众所周知, 太阳光(特别是可见光)是一种廉价易得的清洁能源。近年来, 温和条件下使用可见光促进有机合成已经成为一种新型的合成手段, 受到了广泛关注^[1]。在光促进的有机合成反应中, 光催化剂起到非常关键的作用, 例如实现电子转移和能量转移等。目前已知的光催化剂种类非常多, 大致可以分为金属配合物、半导体和有机光敏剂等三类。与金属配合物和半导体类催化剂相比, 有机光敏剂更加廉价环保, 且易于修饰, 通常具有更好的溶解性。有机光敏剂如曙红 Y、曙红 B、荧光素、亚甲基蓝、孟加拉玫瑰红、罗丹明和吖啶盐等, 已经被广泛应用于有机合成中。近来, 这方面已经有一些

综述性论文发表。Fukuzumi 课题组^[2], Albini 课题组^[3]和 Nicewicz 课题组^[4]分别在 2014 年和 2016 年对常见的有机光敏剂催化有机反应中的应用和机理做了全面的总结; Albini 课题组^[5]总结了吖啶盐作为光催化剂的应用; König 课题组^[6]和 Singh 课题组^[7]总结了曙红 Y 催化的光合成反应; 吴小锋课题组^[8]总结了有机染料在可见光促进的羰基化反应中的应用; 翁建全课题组^[9]综述了氧杂蒽类有机染料(孟加拉玫瑰红、罗丹明 6G、曙红 B 和荧光素等)在可见光促进有机合成中的新进展。

2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4CzIPN, 图 1)由 Adachi 课题组^[10]在 2012 年首次合成报道, 并将其作为

* Corresponding author. E-mail: chenjinyang@hnu.edu.cn

Received April 9, 2019; revised July 1, 2019; published online July 24, 2019.

Project supported by the Basic and Frontier Research Project of Chongqing City (No. Cstc2018jcyjAX0051).

重庆市基础前沿研究(No. Cstc2018jcyjAX0051)资助项目。

热激活延迟荧光材料, 制备出的有机发光二极管的内荧光效率超过 90%, 外发光效率达到 20% 左右。4CzIPN 利用咔唑基(Cz)作为电子给体, 二氰基苯作为电子受体, 是一种典型的“给体-受体(D-A)”型荧光分子。这种具有 D-A 结构的有机分子展现了优良的光学特性, 不仅在可见光区具有良好的摩尔吸光系数, 并且在激发态能保持较长的荧光寿命(5.1 μ s)。这些特性使 4CzIPN 在充当有机光敏剂时能有效地将能量传递给底物分子, 从而将光能有效地转化为化学能^[11]。

图 1 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4CzIPN)的结构

Figure 1 Structure of 2,4,5,6-tetrakis(carbazol-9-yl)-1,3-dicyanobenzene (4CzIPN)

2016 年, Zhang 等^[12]首次将 4CzIPN 及一系列咔唑二腈基苯衍生物作为光催化剂, 与镍协同催化下实现了 α -氨基酸与芳基卤化物的脱羧偶联反应, 成功构建了 $C(sp^3)-C(sp^2)$ 键。此后, 4CzIPN 作为新型的光催化剂逐渐引起人们的关注。从绿色化学角度考虑, 无金属的有机光敏剂可以避免金属残留等问题, 且能在一定程度上降低成本。因此, 将 4CzIPN 作为新型光敏剂应用于无金属的有机光合成非常具有吸引力^[13]。

一般地, 光催化剂在基态时氧化还原能力较弱, 而在可见光照射下跃迁到激发态时, 具有较强的氧化还原能力。例如, 有机染料(如曙红 Y 和孟加拉玫瑰红等)和多吡啶金属配合物[如 *fac*-Ir(ppy)₃、[Ru(bpy)₃](PF₆)₂ 等]等由于具有较宽的氧化还原窗口、较长激发态寿命以及较高的荧光量子产率, 作为光催化剂已经被广泛应用于有机光合成反应中。类似地, 相对廉价的有机光敏剂 4CzIPN 也具有上述优势, 如激发态寿命长、氧化还原窗口宽及荧光量子产率高等。表 1 中列举了 4CzIPN 与几种常见有机染料的氧化还原电位^[12]。此外, 作为 D-A 型荧光分子, 可以通过分子设计和修饰(改变电子供体、电子受体的位置和数量等)实现对氧化还原电位的调控^[14]。正是由于这些特点, 相对廉价的 4CzIPN 不仅可以作为贵金属光敏剂的替代品, 更是在诸多反应中起到了独一无二的催化作用。因此, 4CzIPN 在光促进有机合成得到了越来越多的关注和应用。对近三年来 4CzIPN 为催化剂的无金属有机光合成反应, 按照不同类型反应物前体

(包括硅试剂、羧酸及其衍生物、含硫试剂和氟试剂等), 进行整理和总结。

表 1 4CzIPN 与几种常见有机染料的氧化还原电位^a

Compd.	$E_{1/2}(P^+/P^*)/V$	$E_{1/2}(P^*/P^-)/V$	$E_{1/2}(P^+/P)/V$	$E_{1/2}(P/P^-)/V$
4CzIPN	-1.04	+1.35	+1.52	-1.21
曙红 Y	-1.11	+0.83	+0.78	-1.06
孟加拉玫瑰红	-0.99	+0.66	+0.78	-1.11
亚甲基蓝		+1.48		+0.11
10-甲基-9-均				
三甲苯基吖		+2.06		-0.57
吖啶盐				

^a Conditions: All the potentials are relative to SCE (saturated calomel electrode), CH₃CN, room temperature.

1 硅试剂为自由基前体

2017 年, Molander 课题组^[15]报道了蓝光促进的自由基脱氟烷基化反应高效构筑偕二氟烯烃 **3**。该研究仅需要 4CzIPN 为催化剂, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)[或二甲基亚砜(DMSO)]中即可高效实现转化, 且反应底物有很好的官能团兼容性。推测反应机理认为: 4CzIPN 在光照下产生激发态[4CzIPN]*。反应底物中有机硅试剂 **2** (或硼试剂)为自由基前体, 在光催化下与[4CzIPN]*发生单电子氧化还原产生烷基自由基 **4** 和[4CzIPN]⁻。随后, 反应物三氟甲基苯乙烯 **1** 作为自由基受体, 与 **4** 发生自由基加成, 产生自由基中间体 **5**。中间体 **5** 与[4CzIPN]⁻发生单电子转移产生负离子中间体 **6**。最后, 中间体 **6** 经过 E1cB 型氟消除, 产生偕二氟烯烃 **3** (Scheme 1)。

环丙烷基在药物活性分子中是非常重要的官能团。因此, 采用简单易得的原料发展环丙烷化反应具有重要的应用价值^[16]。2018 年, Gutierrez 和 Molander 课题组^[17]采用 4CzIPN 为催化剂, 发展了一种可见光促进的烯烃自由基环丙烷化反应。该反应采用有机硅试剂 **8** 为烯丙基化试剂, 在光照下经过单电子转移引发自由基中间体 **10**, 随后与烯烃 **7** 发生自由基加成, 产生自由基 **11**。中间体 **11** 经过单电子转移产生负离子 **12**。中间体 **12** 中-X 是很好的离去基团, 经过分子内的 3-*exo-tet* 环化, 得到环丙烷化产物 **9** (Scheme 2)。该方法的底物适用范围广且官能团兼容性好, 含有三氟甲基、频哪醇硼酸酯、酯基、酰胺基和酰基等的烯烃均能高效反应, 羧酸、碱性杂环和卤代芳烃等官能团均能耐受。

随后, Molander 课题组^[18]将这种环丙烷化策略进一步拓展到不同类型的自由基前体上。在可见光促进下, 4CzIPN 为催化剂, 采用硅试剂、硼试剂以及取代二氢吡啶等作为自由基前体, 高烯丙基磺酸酯 **13** 为自由基受体, 经过自由基串联环化反应合成环丙烷化产物 **15**。相较于前述环丙烷化反应^[17], 该方法具有更广的普适性,

图式 1 4CzIPN 催化的自由基脱氟烷基化反应

Scheme 1 4CzIPN-catalyzed defluorinative alkylation reaction

图式 2 4CzIPN 催化的环丙烷化反应

Scheme 2 4CzIPN-catalyzed cyclopropanation reaction

许多种自由基前体都可以在反应条件下产生自由基, 对高烯丙基磺酸酯 **13** 进行自由基加成, 经过单电子转移和分子内取代等步骤产生环丙烷化产物 **15** (Scheme 3).

过去十几年里, C—H 键(或 X—H 键)的选择性官能团化已经成为研究热点. 由于 Si—H 键的解离能(BDEs)和 C—H 键的解离能相近^[19], 在 C—H 键存在的情况下,

图式 3 4CzIPN 催化的环丙烷化反应

Scheme 3 4CzIPN-catalyzed catalyzed cyclopropanation reaction

选择性地实现 Si—H 键的官能团化反应非常具有挑战性. 最近, 吴杰课题组^[20]使用可见光催化反应策略开发了一种高选择性的 Si—H 键官能团化方法. 该方法采用 4CzIPN 为光催化剂, 结合氢原子转移(HAT)催化剂, 通过 Si—H 键的活化实现了烯烃的硅氢化反应. 与 C 相比, Si 的电负性更弱, 通常 Si—H 键的通常比 C—H 键更强. 因此, 可以通过 HAT 催化剂攫取 Si—H 键中的氢原子, 实现 S—H 键的活化, 产生硅自由基^[21]. 带有给电子基团(EDG)的烯烃 **19** 和带有吸电子基团(EWG)的烯烃 **27** 在 4CzIPN 催化下, 采用不同的 HAT 催化剂(**22** 或 **29**), 均能发生硅氢化反应(Scheme 4).

在富电子烯烃 **19** 的硅氢化反应中, Stern-Volmer 淬灭实验发现该催化体系中只有硫醇 **22** 能淬灭激发态的光催化剂[4CzIPN]*. 如 Scheme 4 所示的反应机理中, 以化合物 **22** 为 HAT 催化剂, 在 4CzIPN 作用下发生单电子氧化产生硫自由基 **25**. **25** 攫取底物 **20** 中 Si—H 键的氢原子, 产生硅自由基 **23**. 中间体 **23** 和带有给电子基团(EDG)的烯烃 **19** 经过自由基加成和单电子转移等步骤产生硅氢化产物 **21**.

在缺电子烯烃 **27** 的硅氢化反应中, Stern-Volmer 淬灭实验发现该催化体系中只有奎宁衍生物 **29** 能淬灭激发态的光催化剂[4CzIPN]*. 如 Scheme 5 所示的反应机理中, 以化合物 **29** 为 HAT 催化剂, 在 4CzIPN 作用下发

图式 4 4CzIPN 催化的硅氢键官能团化
Scheme 4 4CzIPN-catalyzed Si-H functionalization

图式 5 4CzIPN 催化烯烃的硅氢化反应
Scheme 5 4CzIPN-catalyzed hydrosilylation of olefins

生单电子氧化产生自由基正离子 **30**。**30** 攫取底物 **20** 中 Si—H 键的氢原子，产生硅自由基 **23**。中间体 **23** 和烯烃 **27** 经过自由基加成、单电子转移和质子化等步骤产生硅氢化产物 **28**。

近年来，二氧化碳作为一种存在广泛、无毒且可再生的绿色碳一资源受到合成化学家的广泛关注。在温和条件催化转化二氧化碳合成高附加值的精细化学品，成为绿色化学领域的前沿课题^[22]。由于氧原子较强的电负性，二氧化碳的碳中心具有部分正电性，可以与亲核试剂发生反应。吴杰课题组^[20]基于上述可见光催化的

硅氢化反应，发现在产生负离子中间体 **33** 之后，有可能与二氧化碳发生亲核反应。基于 4CzIPN/HAT 催化剂的可见光反应体系，吴杰课题组在温和条件下通过 Si—H 键和 C—H 键的活化，实现了原子经济性和步骤经济性较好的烯烃的硅氢化反应，得到产物 **36**。此外，该催化体系同样适用于活化 C(sp³)—H 键(如 **37**)，实现烯烃的碳羧基化反应，得到 γ -氨基酸类产物 **38** (Scheme 6)。

上述研究通常以硅试剂为自由基前体，在可见光照射 4CzIPN 催化下产生自由基之后，C=C 双键作为自由基受体，发生自由基加成。类似地，C=N 双键也可以作

图式 6 4CzIPN 催化的烯烃的双官能团化

Scheme 6 4CzIPN-catalyzed difunctionalization of olefins

为自由基受体。Molander 课题组^[23]发现在可见光照射下, 4CzIPN 为催化剂, 硅试剂 **40** 为自由基前体, 可以实现从亚胺 **39** 构筑 C—C 键, 生成产物 **41**。研究反应机理发现: 在光催化条件下, 硅试剂 **40** 发生单电子氧化, 产生相应的烷基自由基 **42**。随后除了常见的“自由基加成路径”(Scheme 7a), “自由基-自由基交叉偶联”也是可能的反应路径(Scheme 7b)。在路径(a)中, 自由基 **42** 与亚胺 **39** 加成, 产生中间体 **43**。经过单电子还原和质子化之后产生目标产物 **41**。在路径(b)中, 亚胺 **39** 在光催化条件下产生相应的 α -氨基自由基负离子 **44**。这是一种稳态自由基, 随后可能与烷基自由基 **42** 发生交叉偶联, 生成产物 **41**。该方法仅需要使用无金属催化剂 4CzIPN, 避免了传统方法中过量使用的烷基化试剂或者酸性添加剂。

2019 年, Fukuyama 课题组^[24]基于前人报道的卤代烃、一氧化碳、烯烃三组分反应, 进一步发展了可见光促进的 4CzIPN 催化体系, 利用有机硅酸盐 **45** 为烷基自由基前体, 在光照下生成伯、仲、叔烷基自由基 **48**, 随

后与一氧化碳发生有效的羰基化反应, 随后以烯烃 **46** 为自由基受体, 制备得到各种不对称的酮类化合物 **47** (Scheme 8), 为可见光条件下自由基的羰基化提供了新的思路与手段。

2 羧酸及其衍生物作为自由基前体

近年来, 羧酸作为一种廉价、易得且稳定的自由基前体, 被广泛应用于脱羧偶联反应中^[25]。2017 年, Mariano 和王卫课题组^[26]发现 2,2-二乙氧基乙酸(**53**)作为一种新型自由基前体, 在光照下经过 4CzIPN 催化可以产生相应的自由基中间体 **55** ($\bullet\text{CH}_2(\text{OEt})_2$)。随后, 该课题组^[27]以 **53** 为甲酰化试剂, 发展了一种区域选择性芳基烯烃的氢甲酰化反应。该研究中, **53** 在光催化条件下产生自由基 **55** 之后, 进一步与芳基烯烃 **52** 发生自由基加成和单电子还原反应, 产生芳基负离子中间体 **57**。中间体 **57** 经过水解和质子化, 得到醛 **54** (Scheme 9)。反应在流式反应器中, 室温下即可进行, 产物醛的收率可高达 90%, 且底物适用范围广, 官能团兼容性强。

2018 年, 翁江和鲁桂课题组^[28]报道了一种可见光促进下 4CzIPN 催化的脱羧偶联反应策略, 实现了亚胺的烷基化反应(Eq. 1)。在该方法中一系列一级碳、二级碳、三级碳芳基乙酸 **60** 均可以作为自由基前体, 在光催化条件下产生芳基自由基, 对亚胺的 C=N 发生自由基加成, 生成 β -芳基乙基胺 **61**。在反应机理研究过程中发现了亚胺还原产物和自身偶联的二聚体, 表明产生了亚胺自由基负离子。因此, 推测反应经过自由基-自由基偶联路径, 而不是自由基加成路径。

图式 7 4CzIPN 催化亚胺的烷基化反应

Scheme 7 4CzIPN-catalyzed alkylation of imines

图式 8 4CzIPN 催化烷基自由基的羰基化反应

Scheme 8 4CzIPN-catalyzed carbonylation of alkyl radicals

图式 9 4CzIPN 催化烯烃的氢甲酰化反应

Scheme 9 4CzIPN-catalyzed hydroformylation of olefins

同年, Sherwood 等^[29]报道了一种“一锅两步”的

Minisci 反应, 以脂肪酸为烷基化试剂, 通过光催化的“间接”脱羧偶联策略, 实现了含氮杂环的邻位烷基化反应。其中, 含氮杂环包括喹啉、吡啶、异喹啉、喹唑啉酮、嘌呤、苯并咪唑和苯并噻唑等。在该方法中, 第一步首先将羧酸 **63** 在 *N,N'*-二甲氨基吡啶催化下, 与 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)和 *N,N'*-二异丙基碳二亚胺(DIC)作用下转化为 *N*-乙酰氧基邻苯二甲酰亚胺(**65**)。中间体 **65** 随后在蓝光照射下以 4CzIPN 为催化剂, 添加三氟乙酸(TFA), 实现对 C=N 双键的自由基加成, 得到烷基化产物 **64** (Scheme 10)。

图式 10 4CzIPN 催化的“一锅两步”的 Minisci 反应

Scheme 10 4CzIPN-catalyzed one-pot stepwise Minisci reaction

除了羧酸之外, 羧酸衍生物(如草氨酸衍生物)也可以在光催化下发生脱羧偶联。最近 Cramail 和 Landais 课题组^[30]使用 4CzIPN 为催化剂, 通过氧化脱羧偶联策略, 实现了草氨酸衍生物 **66** 与醇或胺的反应, 合成了氨基甲酸酯 **68** 或脲 **69**。该催化剂体系使用高价碘试剂 **67** 为氧化剂, 与草氨酸衍生物 **66** 反应生成加合物 **70**。随后, 经过光催化的单电子转移作用和脱羧作用生成酰胺自由基 **72**。中间体 **72** 经单电子氧化之后, 产生异氰酸酯中间体 **73**, 进一步与醇或胺反应生成目标产物 (Scheme 11)。

最近, Studer 课题组^[31]报道了一种可见光促进下 4CzIPN 催化的非活化烯烃的 1,2-胺化炔基化反应。以羧酸衍生物 2,2,2-三氯乙氧基保护的 α -氨基酸 **74** 作为自由基前体(Troc=2,2,2-三氯乙氧基), 在光催化条件下产生羧酸自由基 **78**, 随后脱羧产生酰胺自由基 **79**。中间体 **79** 对烯烃 **75** 中的双键进行自由基加成, 产生中间体 **80**, 随后高价碘试剂 **76** 捕获自由基 **80**, 得到目标产物 **77**。同时产生的瞬时自由基 **81** 被稳态自由基 [4CzIPN]^{•-} 还原, 得到负离子 **82**, 实现催化剂 4CzIPN 的催化循环。该反应中, 各种单取代、双取代和三取代的非活化烯烃均可以适用, 合成了系列 β -炔基化的酰胺

图式 11 4CzIPN 催化的氧化脱羧反应

Scheme 11 4CzIPN-catalyzed oxidative decarboxylation coupling

77 (Scheme 12). 此外, 含烯基和腈基的高价碘试剂 **76** 同样可以适用于该体系。

图式 12 4CzIPN 催化的非活化烯烃双官能化反应

Scheme 12 4CzIPN-catalyzed difunctionalization of unactivated alkene

此外, Sherwood 课题组^[32]采用 4CzIPN 为光催化剂, 以羧酸衍生物 *N*-(酰氧基)邻苯二甲酰亚胺 **83** 作为自由

基前体, 实现了分子内芳烃烷基化反应, 合成杂环 **84**. Noble 和 Aggarwal 课题组^[33]报道了可见光下 4CzIPN 催化脯氨酸衍生物 **85** 的脱羧加成环化反应, 合成了环丙烷类化合物(**87** 和 **89**)(Scheme 13). 这些新方法展现出优异的官能团兼容性、良好的底物适用范围、温和的反应条件等优点, 表明在可见光照射下无金属光敏剂 4CzIPN 可以高效引发羧酸衍生物脱羧产生相应的自由基, 为该领域研究工作者开发新型光催化脱羧偶联反应提供参考。

图式 13 4CzIPN 催化的脱羧偶联反应

Scheme 13 4CzIPN-catalyzed decarboxylation coupling reaction

3 含硫试剂作为自由基前体

谢劲和朱成建课题组^[34]以 4CzIPN 和联苯酚骨架的硫醇 **92** 作为 HAT 催化剂的协同催化剂, 高选择性地实现了无过渡金属催化的叔醚 **90** C(sp³)—O 键的切断, 并发生硫三氟甲基化反应. 该方法使用 *N*-(三氟甲基)邻苯二甲酰亚胺(**91**, PhthSCF₃)为硫三氟甲基化试剂. 虽然反应底物叔醚中的苄位 C—H 键更为活泼(BDE = 376.7 kJ/mol), 而醚 α-C(sp³)—H 键相对惰性(BDE = 389.3 kJ/mol), 但是受极性匹配效应的控制, 在光催化条件下 HAT 催化剂 **92** 经过去质子化和还原淬灭, 产生的亲电性硫自由基 **96** 倾向于引发醚 α-C(sp³)—H 键均裂产生自由基 **94**. 中间体 **94** 的 C—O 键均裂产生关键中间体三级自由基 **97**. 随后, 自由基 **97** 可能经过自由基取代路径或者自由基交叉偶联路径, 生成目标产物 **93**

(Scheme 14).

图式 14 4CzIPN 催化叔醚的硫三氟甲基化反应

Scheme 14 4CzIPN-catalyzed trifluoromethylthiolation of tertiary ethers

近年来, 自由基串联环化反应作为一种快速构建多个化学键的高效反应策略, 引起合成工作者的广泛关注^[35]. 特别是可见光促进下的自由基串联环化反应更是温和、绿色, 具有巨大的应用潜力. 2018 年, 蔡顺有课题组^[36]以 4CzIPN 为催化剂在可见光下实现了系列串联环化反应(Scheme 15). 例如, 以 α,α -二芳基烯丙醇(**99**)为底物, 以 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (**100**)为自由基前体, 在可见光照射下 4CzIPN 为催化剂, 实现了三氟甲基化/芳基迁移反应, 生成 β -三氟甲基- α -芳基酮 **101** (Scheme 15). 该方法是一种绿色、经济的新方法, 避免了传统方法中的过渡金属催化剂、强氧化剂和昂贵的三氟甲基化试剂^[37]. 类似地, 以二甲基亚砜(**102**)为自由基前体, 该光催化策略也适用于合成 α -芳基- γ -甲基亚砜基酮 **103**^[38]. 研究发现该催化体系中通过二(三氟乙酸)碘苯(PIFA)和 1,3,5-三甲氧基苯(TMB)原位产生的高价碘试剂是反应中真正的氧化剂物种. KIE 实验研究发现 C—H 键切断可能是该反应中的决速步骤. 此外, 4CzIPN 的可见光催化体系还可应用于 *N*-芳基丙烯酰胺 **104** 和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ (**100**)的串联环化反应, 合成三氟甲基取代的氧化吡咯衍生物 (**105**) (Scheme 15)^[39]. 虽然通过串联环化策略合成三氟甲基取代氧化吡咯衍生物的反应已经有较多研究^[40], 但是该研究所开发的温和条件下无金属催化的光催化反应方法具有巨大的应用潜力.

图式 15 4CzIPN 催化的自由基串联环化反应

Scheme 15 4CzIPN-catalyzed radical cascade reactions

4 含氟试剂作为自由基前体

2018 年, 周明东和王贺课题组^[41]基于可见光促进的 4CzIPN 催化体系, 发展了醛、肼和溴代二氟试剂的“三组分一锅反应”, 实现 α,α -二氟酮腈 **109** 的合成 (Scheme 16). 反应机理中, 醛和肼首先缩合产生腈 **110**, 在光催化下经过单电子氧化产生自由基 **111**. 另一方面, 溴代二氟试剂 **108** 在光催化下经过单电子还原产生自由基 **113** ($\cdot\text{CF}_2\text{R}^4$), 与中间体 **111** 发生自由基加成, 得到中间体 **114**, 随后经过脱质子后产生目标化合物 **109**.

图式 16 4CzIPN 催化合成 α,α -二氟酮腈Scheme 16 4CzIPN-catalyzed synthesis of α,α -difluoroketone hydrazones

5 其他

最近, 刘强课题组^[42]采用可见光促进的 4CzIPN 催

化体系, 实现了非活化烯烃 **115** 和二硒醚 **116** 的串联环化反应, 合成系列含硒醚的杂环化合物 **117** (Scheme 17). 实验机理部分, 与之前报道的自由基历程所不同的是该反应中产生的硒基阳离子和底物 **115** 中的 C=C 双键形成三元环中间体 **118**, 最后通过分子内的亲核环化、脱质子得到含硒醚的杂环化合物 **117**.

图式 17 4CzIPN 催化环化硒醚化

Scheme 17 4CzIPN-catalyzed selenation cyclization

2018 年, König 课题组^[43]以 4CzIPN 为催化剂, 在可见光下实现了芳基乙烯 **119** 与活泼亚甲基类化合物 **120** 的 De Mayo 反应, 合成 1,5-二羰基化合物 **121**, 并且该方法可以成功应用于较大环系化合物的合成, 以高收率制备得到了七元环化合物, 特别值得注意的是该方法能以 57% 的收率得到单一的区域异构体 **121c** (Scheme 18).

图式 18 4CzIPN 催化合成 1,5-二羰基化合物

Scheme 18 4CzIPN-catalyzed synthesis of 1,5-dicarbonyl compounds

近期, König 课题组^[44]基于可见光促进的 4CzIPN 催化体系, 在催化剂量的溴离子的存在下, 利用盐酸水溶

液作为氯源, 高选择性地实现了芳烃的氯化反应. 反应机理中, 芳烃在光催化的作用下, 首先实现原位溴化反应, 产生溴化物中间体 **124**, 进而在光催化作用之下发生本位氯化反应, 最终得到氯代芳烃 **123** (Scheme 20).

图式 19 4CzIPN 催化合成氯代芳烃

Scheme 19 4CzIPN-catalyzed synthesis of chlorinated arenes

Aggarwal 课题组^[45]基于可见光促进的 4CzIPN 催化体系, 实现了烷基硼酸酯的环丁化反应, 可以快速制备得到系列环丁烷产物. 该反应具有反应条件温和和官能团容忍性好的优点, 利用该反应体系成功完成了天然产物的环丁化反应, 并且利用该反应体系还可以制备得到了三、五、六、七元环产物 (Scheme 20).

2018 年, Leonori 课题组^[46]基于可见光促进的 4CzIPN 催化体系, 实现了酰胺或胺 **104** 的远程 C(sp³)—H 官能化反应, 实现了酰胺或胺 γ -位氟化、氯化、苯硫基化、腈基化和炔基化反应. 在该研究中, 酰胺或胺 **129** 在光催化下, 产生关键中间体酰胺自由基 (或氮自由基) **132**. 随后, **132** 经过 1,5-氢迁移 (1,5-hydrogen-atom transfer, 1,5-HAT) 产生中间体 **133**. 而反应物 **130** 具有亲单电子占据分子轨道 (SOMO) 的特性. 中间体 **133** 与极性的反应物 **130** 反应, 产生目标化合物 **131** (Scheme 21).

在传统方法中, 实现亚胺极性反转发生还原羧化反应是非常挑战的^[47]. 2018 年, 余达刚课题组^[48]发展了高效的可见光催化体系突破了传统方法的局限. 采用 4CzIPN 为催化剂, 常压二氧化碳为羧基化试剂, 在可见光下实现了亚胺 (或烯胺) **134** 的还原羧化反应, 合成

图式 20 4CzIPN 催化环状烷烃的合成
Scheme 20 4CzIPN-catalyzed synthesis of cycloalkanes

图式 22 4CzIPN 催化亚胺的还原羧化反应
Scheme 22 4CzIPN-catalyzed hydrocarboxylation of imines

6 总结与展望

综上所述, 4CzIPN 是一种新型无金属的光催化剂, 4CzIPN 相对于其他有机染料光敏剂, 具有优异的氧化还原窗口, 在一定程度上可以作为有机贵金属光敏剂 Ir 的替代物。此外, 4CzIPN 还具有合成简便、吸光系数大、激发或发射波长易于调节等优点, 在可见光促进的有机合成反应中已经展现出巨大潜力和应用价值。通过采用不同的反应前体[包括硅试剂、羧酸及其衍生物、含硫(硒)试剂和含氟试剂等], 在可见光促进下, 由 4CzIPN 催化产生活泼的自由基中间体, 进一步通过自由基加成、自由基取代和自由基-自由基交叉偶联反应等步骤可以高效构筑新的化学键。这些反应具有条件温和及催化剂廉价易得等优点, 为快速构建复杂分子提供了新方法。但是, 值得注意的是, 4CzIPN 作为光催化剂能引发的自由基类型还有待拓展, 例如在自由基反应中常见的自由基(如芳基自由基、硝基自由基、膦酰自由基、磺

图式 21 4CzIPN 催化的远程 C—H 键官能化

Scheme 21 4CzIPN-catalyzed remote C—H functionalization

了系列 α,α -二取代- α -氨基酸 **135**。该反应中, 反应底物 **134** 在光催化条件下被还原产生 α -氨基负离子 **136**。随后二氧化碳对中间体 **136** 亲核加成, 得到产物 **137**, 经酸化之后得到相应产物 **135** (Scheme 22)。

酰自由基和叠氮自由基等), 目前尚未见报道. 随着人们对绿色化学的不懈追求, 基于 4CzIPN 的无金属可见光催化体系将会继续受到关注并深入发展, 为有机光合成提供更多的新方法.

References

- [1] (a) Ruan, L.; Chen, C.; Zhang, X.; Sun, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 3155 (in Chinese).
(阮利衡, 陈春欣, 张晓欣, 孙京, 有机化学, **2018**, *38*, 3155.)
(b) Li, R.; Chen, X.; Wei, S.; Sun, K.; Fan, L.; Liu, Y.; Qu, L.; Zhao, Y.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4807.
- [2] Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059.
- [3] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97.
- [4] (a) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355.
(b) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- [5] Margrey, K. A.; Nicewicz, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1997.
- [6] Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.
- [7] Srivastava, V.; Singh, P. P. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31377.
- [8] Peng, J.-B.; Qi, X.; Wu, X.-F. *ChemSusChem* **2016**, *9*, 2279.
- [9] Xu, W.; Dai, X.; Xu, H.; Weng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2807 (in Chinese).
(徐雯秀, 戴小强, 徐涵靖, 翁建全, 有机化学, **2018**, *38*, 2807.)
- [10] (a) Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. *Nature* **2012**, *492*, 234.
(b) Yokoyama, M.; Inada, K.; Tsuchiya, Y.; Nakanotani, H.; Adachi, C. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8261.
- [11] Lu, J.; Pattengale, B.; Liu, Q.; Yang, S.; Shi, W.; Li, S.; Huang, J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13719.
- [12] Luo, J.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 873.
- [13] Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.-M.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408.
- [14] Speckmeier, E.; Fischer, T. G.; Zeitler, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353.
- [15] Lang, S. B.; Wiles, R. J.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15073.
- [16] Sun, K.; Li, S.-J.; Chen, X.; Liu, Y.; Huang, X.; Wei, D.; Qu, L.; Zhao, Y.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2861.
- [17] Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Compton, J. S.; Kelly, C. B.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8037.
- [18] Milligan, J. A.; Phelan, J. P.; Polites, V. C.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6840.
- [19] Qrareya, H.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 3350.
- [20] Zhou, R.; Goh, Y. Y.; Liu, H. W.; Tao, H. R.; Li, L. H.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16621.
- [21] (a) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *352*, 1304.
(b) Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2017**, *547*, 79.
- [22] (a) Huang, K.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2435.
(b) Yu, B.; Zou, B.; Hu, C.-W. *J. CO₂ Util.* **2018**, *26*, 314.
- [23] Patel, N. R.; Kelly, C. B.; Siegenfeld, A. P.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1766.
- [24] Cartier, A.; Levernier, E.; Corcé, V.; Fukuyama, T.; Dhiman, A.-L.; Ollivier, C.; Ryu, I.; Fensterbank, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1789.
- [25] (a) Wei, Y.; Hu, P.; Zhang, M.; Su, W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864.
(b) Zheng, Q.-Z.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4590.
(c) Hu, H.; Chen, X.; Sun, K.; Wang, J.; Liu, Y.; Liu, H.; Yu, B.; Sun, Y.; Qu, L.; Zhao, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2925.
(d) Zhao, W.-M.; Chen, X.-L.; Yuan, J.-W.; Qu, L.-B.; Duan, L.-K.; Zhao, Y.-F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2018.
- [26] Huang, H.; Li, X.; Yu, C.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500.
- [27] Huang, H.; Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Mariano, P. S.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9799.
- [28] Guo, J.; Wu, Q.-L.; Xie, Y.; Weng, J.; Lu, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12559.
- [29] Sherwood, T. C.; Li, N.; Yazdani, A. N.; Dhar, T. G. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3000.
- [30] Pawar, G. G.; Robert, F.; Grau, E.; Cramail, H.; Landais, Y. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9337.
- [31] Jiang, H.; Studer, A. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 516.
- [32] Sherwood, T. C.; Xiao, H.-Y.; Bhaskar, R. G.; Simmons, E. M.; Zaretsky, S.; Rauch, M. P.; Knowles, R. R.; Dhar, T. G. M. *J. Org. Chem.* **2019**.
- [33] Shu, C.; Mega, R. S.; Andreassen, B. J.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15430.
- [34] Xu, W.; Ma, J.; Yuan, X.-A.; Dai, J.; Xie, J.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10357.
- [35] (a) Wang, J.; Sun, K.; Chen, X.; Chen, T.; Liu, Y.; Qu, L.; Zhao, Y.; Yu, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1863.
(b) Liu, F.; Wang, J.-Y.; Zhou, P.; Li, G.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15570.
(c) Huang, M.-H.; Hao, W.-J.; Jiang, B. *Chem.-Asian J.* **2018**, *13*, 2958.
- [36] Cai, S.; Tian, Y.; Zhang, J.; Liu, Z.; Lu, M.; Weng, W.; Huang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084.
- [37] (a) Liu, X.; Xiong, F.; Huang, X.; Xu, L.; Li, P.; Wu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962.
(b) Huang, H.-L.; Yan, H.; Gao, G.-L.; Yang, C.; Xia, W. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 674.
(c) Xu, P.; Hu, K.; Gu, Z.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7222.
(d) Egami, H.; Shimizu, R.; Usui, Y.; Sodeoka, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7346.
- [38] Lu, M.; Qin, H.; Lin, Z.; Huang, M.; Weng, W.; Cai, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7611.
- [39] Lu, M.; Liu, Z.; Zhang, J.; Tian, Y.; Qin, H.; Huang, M.; Hu, S.; Cai, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6564.
- [40] (a) Abdokader, A.; Zhang, Y.; Zhang, Z.; Liu, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 875.
(b) Chen, J.-R.; Yu, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2015**, *47*, 604.
(c) Song, R.-J.; Liu, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Synthesis* **2015**, *47*, 1195.
- [41] Li, J.-X.; Li, L.; Zhou, M.-D.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1003.
- [42] Zhang, Q.-B.; Yuan, P.-F.; Kai, L.-L.; Liu, K.; Ban, Y.-L.; Wang, X.-Y.; Wu, L.-Z.; Liu, Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 885.
- [43] Martinez-Haya, R.; Marzo, L.; König, B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11602.
- [44] Düssel, S. J. S.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, DOI: 10.1002/ejoc.201900411.
- [45] Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3870.
- [46] Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12945.
- [47] (a) Mita, T.; Chen, J.; Sugawara, M.; Sato, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1393.
(b) Sathe, A. A.; Hartline, D. R.; Radosevich, A. T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5040.
(c) Mita, T.; Sugawara, M.; Saito, K.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3028.
(d) Guo, C.-X.; Zhang, W.-Z.; Zhou, H.; Zhang, N.; Lu, X.-B. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 17156.
- [48] Ju, T.; Fu, Q.; Ye, J.-H.; Zhang, Z.; Liao, L.-L.; Yan, S.-S.; Tian, X.-Y.; Luo, S.-P.; Li, J.; Yu, D.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13897.

(Cheng, F.)