可见光氧化还原协同铜催化实现 1,3-二烯烃的对映选择性碳氰化反应

郭晓宁^{a,b} 吴骊珠^{*,a,b}^(a) 中国科学院理化技术研究所 光化学转换与功能材料重点实验室 北京 100190^(b) 中国科学院大学未来技术学院 北京 100049

Enantioselective Carbocyanation of 1,3-Dienes by Dual Visible-Light Photoredox and Copper Catalysis

Guo, Xiaoning^{a,b} Wu, Lizhu^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Photochemical Conversion and Optoelectronic Materials, Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190^(b) School of Future Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

手性烯丙基腈类化合物是制备生物活性分子、天然产物和药品的重要合成子, 氰基能够进一步转化为酸、醛、胺、酰胺等多种官能团, 合成价值很高^[1]. 通过烯丙基 C—H 键的不对称氰化和不饱和烯烃的不对称官能团化等, 如利用自由基接力策略、Cu 催化烯丙基 C—H 键的氰化反应, 能够高选择性合成手性烯丙基腈类化合物^[2-3].

1,3-二烯烃是廉价易得的重要化工原料^[4]. 有研究显示 Ni 催化的不对称选择性氢氰化反应使 1,3-二烯烃高值资源化^[5-6], 得到手性烯丙基腈类化合物. 利用光引发产生基态难以生成的高活性中间体或自由基, 实现 1,3-二烯烃的高效不对称双官能团化正在成为研究热点^[7-8]. 最近, 华中师范大学化学学院肖文精团队^[9]利用茚(perylenes)/Cu 双催化体系, 在手性配体 **L1** 存在下, 实现了可见光催化 1,3-二烯烃、*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHP)酯和三甲基氰基硅烷(TMSCN)三组分的对映选择性碳氰化反应(Scheme 1). 该方法在温和的条件下, 通过可见光氧化还原, 在反应中原位形成 π -烯丙基 Cu 化合物, 进而高效、高对映选择性地合成手性烯丙基腈类化合物. 该反应对多种官能团都具有良好的兼容性. 含有不同烷基(包括环烷基)、烯基、炔基和氯基的 NHP 酯, 以及含有不同电子属性的苯环、杂环结构的单取代或多取代的 1,3-二烯烃参与反应时, 都具有良好的收率和优异的对映选择性(Scheme 1). 值得注意的是, 惰性的链状二烯烃 **1q** 也适用于该方法, 但产物 **4qd** 的收率和 *ee*

值分别为 33%和 7%, 说明芳基对于稳定烯丙基自由基和诱导对映选择性具有重要作用.

为进一步展示该方法的应用价值, 该团队研究了商业药物去氢胆酸的衍生 NHP 酯参与的不对称自由基碳氰化反应, 以中等收率和良好的选择性得到相应的产物 **4aj**; 同时, 克级规模的碳氰化反应以 62% (*ee* 值为 95%) 的收率成功合成手性烯丙基氰化合物 **4ad**, 并实现了 **4ad** 中氰基官能团的多种手性转化.

机理研究表明, 在可见光照射下, 光催化剂 perylene 从基态跃迁至激发态 perylene*; 如 Scheme 2 所示, 具有氧化还原活性的 NHP 酯被 perylene* 还原为自由基 **I**, 同时生成 CO₂、NHP^{•−}和 perylene^{•+}; 随后, 自由基 **I** 与 1,3-二烯烃加成生成自由基 **II**. 氰源 TMSCN 与 NHP^{•−}反应生成 CN[−], 其与手性 Cu(I)催化剂配位形成 L^{*}Cu(I)(CN). L^{*}Cu(I)(CN) 被 perylene^{•+}氧化形成 L^{*}Cu(II)(CN), 同时, perylene^{•+}被还原再生. 自由基 **II** 被 L^{*}Cu(II)(CN)捕获形成手性 π -烯丙基 Cu(III)中间体. 最后, Cu(III)中间体经还原消除生成手性烯丙基氰化合物, 并使手性 Cu(I)催化剂再生.

肖文精团队利用有机光催化剂/手性 Cu 配合物双催化体系, 发展了可见光引发 1,3-二烯烃、NHP 酯和 TMSCN 的不对称自由基碳氰化反应, 合成出一系列手性烯丙基氰化合物. 该反应策略原料易得、操作简便, 亦可拓展至 1,3-烯炔的不对称碳氰化反应合成手性炔丙基氰化合物, 以及 1,3-二烯烃和 1,3-烯炔的四组分

* Corresponding author. E-mail: lizhu@mail.ipc.ac.cn. Published online May 8, 2021.

图式 1 光诱导 1,3-二烯的对映选择性碳氰化反应示例

Scheme 1 Examples for photoinduced enantioselective carbocyanation of 1,3-dienes

图式 2 可见光氧化还原/铜双催化 1,3-二烯的对映选择性碳氰化反应机理

Scheme 2 Proposed mechanism for enantioselective carbocyanation of 1,3-dienes by dual visible-light photoredox and copper catalysis

不对称羰基化-碳氰化反应合成手性烯丙基酮氰化合物, 为 1,3-二烯的不对称双官能团化提供了新的可行方案。

References

- [1] Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902.
- [2] Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036.
- [3] Li, J.; Zhang, Z.; Wu, L.; Zhang, W.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Nature* **2019**, *574*, 516.
- [4] Li, G.; Huo, X.; Jiang, X.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2060.
- [5] Jia, T.; Smith, M. J.; Pulis, A. P.; Perry, G. J. P.; Procter, D. J. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6744.
- [6] Long, J.; Yu, R.; Gao, J.; Fang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6785.
- [7] Huang, H.-M.; Bellotti, P.; Pflüger, P. M.; Schwarz, J. L.; Heidrich, B.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10173.
- [8] Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 4085.
- [9] Lu, F. D.; Lu, L. Q.; He, G. F.; Bai, J. C.; Xiao, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4168.

(Cheng, F.)