

手性 Lewis 酸催化的可见光不对称合成研究进展

成秀亮^{†,a} 李 冬^{†,a} 杨博轩^a 林玉妹^a 龚 磊^{*,a,b}^(a) 厦门大学化学化工学院 福建省化学生物学重点实验室 福建厦门 361005^(b) 福建省能源材料科学与技术创新实验室(IKKEM) 福建厦门 361005

摘要 近年来,可见光催化不对称合成已在快速构筑结构多样的光活性有机分子上展现了相当的潜力.手性 Lewis 酸 (CLA),如手性硼烷化合物、镧系配合物、第一过渡系金属配合物、金属中心手性铈及铈配合物等,能有效控制可见光驱动自由基反应过程的立体化学.按照手性 Lewis 酸双功能催化和手性 Lewis 酸/可见光催化剂协同催化这两种主要反应类型,简要介绍了这一领域的最新进展,以期促进有机合成、光催化、不对称催化领域的发展.

关键词 可见光催化; 不对称合成; 手性 Lewis 酸; 协同催化; 双功能催化

Recent Advances in Visible-Light Photocatalytic Asymmetric Synthesis Enabled by Chiral Lewis Acids

Cheng, Xiuliang^a Li, Dong^a Yang, Boxuan^a Lin, Yumei^a Gong, Lei^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory of Chemical Biology of Fujian Province, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005^(b) Innovation Laboratory for Sciences and Technologies of Energy Materials of Fujian Province (IKKEM), Xiamen, Fujian 361005

Abstract In recent years, visible-light photocatalytic asymmetric synthesis has shown considerable potential in the mild and rapid construction of optically active organic molecules with structural diversity. Chiral Lewis acids (CLA), including chiral borane compounds, lanthanum complexes, first-row transition metal complexes, and chiral-at-iridium or rhodium complexes, have been established as one class of the most effective catalysts being capable of controlling the stereochemistry in photo-induced chemical transformations. The recent advances in this emerging field were presented by classifying the reactions into bifunctional CLA photocatalytic reactions and reactions enabled by dual catalysis with a CLA catalyst and an external photosensitizer, expecting that these studies will stimulate progress in organic synthesis, photocatalysis and asymmetric catalysis.

Keywords visible light photocatalysis; asymmetric synthesis; chiral Lewis acid; cooperative catalysis; bifunctional catalysis

可见光催化能够在温和反应条件下实现惰性化学键的断裂和重组,已成为有机合成中的有用工具,许多重要的新反应被成功发展^[1-3].例如,将钪、铈及铜配合物或有机染料作为可见光氧化还原或能量转移催化剂^[4]与不对称催化剂相结合,用于可见光不对称合成^[5-7],构筑结构多样的新型手性化合物^[8].这些反应往往涉及自由基、自由基离子和激发态物种等高能中间体,后续转化的活化能垒较低^[9],控制反应立体化学是十分有挑战性的难题^[10-15].

Lewis 酸在现代有机合成中发挥着重要作用,它们可以通过单齿、双齿或多齿配位等方式活化底物^[16].此外, Lewis 酸可与可见光催化剂结合,改变催化剂的激发态能级从而调节其活性^[17-18].手性 Lewis 酸已被成功用于可见光不对称合成反应,这些反应根据催化体系组成和手性 Lewis 酸的功能可分为两种类型,即单一手性 Lewis 酸催化反应^[19]和手性 Lewis 酸催化/可见光催化剂协同催化反应^[20].第一类反应主要通过以下三种途径发生: (1)底物吸收光子从基态跃迁至激发态,

* Corresponding author. E-mail: gongl@xmu.edu.cn

Received May 19, 2022; revised June 25, 2022; published online July 5, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071209, 22071206) and the National Youth Talent Support Program.

国家自然科学基金(Nos. 22071209, 22071206)及国家高层次人才资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

再受手性 Lewis 酸活化发生分子间不对称反应; (2)底物与手性 Lewis 酸结合生成可见光活性物种, 光照激发后与另一种反应物发生分子间反应生成手性产物; (3)可见光激发手性 Lewis 酸或手性 Lewis 酸-底物复合物, 与另一底物发生单电子转移(SET)或能量转移(EnT)生成手性产物. 第二类反应主要通过手性 Lewis 酸与额外可见光催化剂协同催化进行. 其中, 可见光催化剂受光照激发跃迁到激发态, 与底物发生 SET 或 EnT 过程产生高能中间体, 手性 Lewis 酸则通过配位等方式活化另一底物, 再与高能中间体发生立体选择性加成、偶联等.

本文简要介绍了手性 Lewis 酸催化可见光不对称光反应的最新研究进展, 并对该领域的前景进行了展望.

1 单一手性 Lewis 酸催化的可见光反应

1.1 手性硼 Lewis 酸催化的可见光不对称反应

硼酸盐和有机硼化合物在有机合成反应中经常被用于 Lewis 酸催化, 近年来也被引入到光化学转化之中^[21]. 1983 年, Lewis 和 Barancyk 等^[22]就报道了香豆素与烯烃的光化学[2+2]环加成反应, 其中香豆素受光照激发, 硼酸盐作为 Lewis 酸与之结合, 提高了其单线态寿命和亲电性, 加速了光化学反应过程.

受这一开创性工作启发, Bach 小组^[23]在 2018 年报道了一种利用手性 Lewis 酸催化剂调节底物光吸收的策略. 研究表明, 9-甲醛菲 **1** ($R^1=R^2=H$) 最大吸收波长为 316 nm, 只能吸收紫外光. 添加 EtAlCl_2 等 Lewis 酸则发生了明显的吸收红移现象, 最大吸收波长迁移到 387

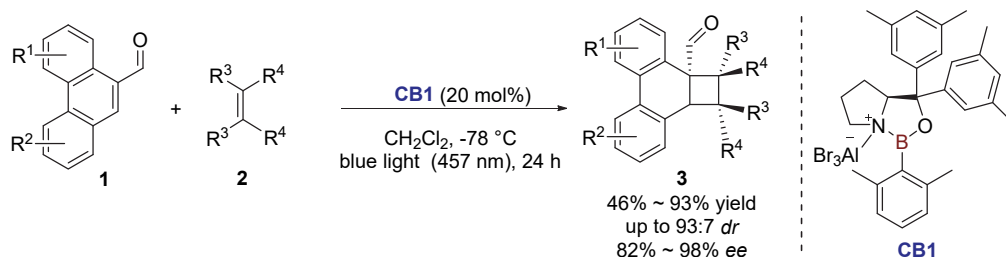
nm, 并对 420 nm 以上的波长有明显吸收. 基于这一现象, 作者选用手性噁唑硼烷 **CB1** 为催化剂, 在蓝光 LED 灯照射下, 9-甲醛菲及其衍生物 **1** 与烯烃 **2** 发生可见光非对映、对映选择性[2+2]环加成反应, 以 46%~93% 的产率、高达 93:7 的 *dr* 值和 84%~97% 的 *ee* 值获得手性桥环产物 **3** (Scheme 1).

2019 年, Bach 小组^[24]将该策略用于 2,4-环己二烯酮 **4** 的对映选择性重排反应. 作者以 10 mol% 的手性硼 Lewis 酸 **CB2** 为催化剂, 在 -78°C 下、可见光照射 5 h 后, 以良好的产率(52%~86%)和高对映选择性(92%~97%)获得手性双环酮衍生物 **5**. 计算研究表明, 该反应在单线态下进行, 不涉及三线态中间体, 避免了外消旋背景反应(Scheme 2).

电子供体-受体(EDA)配合物是由电子受体与电子供体结合产生的, 在有机合成中被广泛应用^[25]. 这些原位形成的中间体可经可见光激发引发自由基反应, 从而在无外加光敏剂下实现光化学转化^[26]. 2021 年, Ryu 小组^[27]报道了一种手性噁唑硼烷 Lewis 酸 **CB3** 催化 α,β -不饱和羰基化合物 **6** 或 **7** 与 α -硅基烷基胺 **8** 的可见光不对称自由基加成反应(Scheme 3). 有趣的是, α,β -不饱和醛 **6** 或酮 **7** 分别生成 1,2-加成产物 **9** 和 1,4-加成产物 **10**, 均获得良好的收率和高对映选择性, 其原因是反应中形成的三元 EDA 配合物结构有所不同.

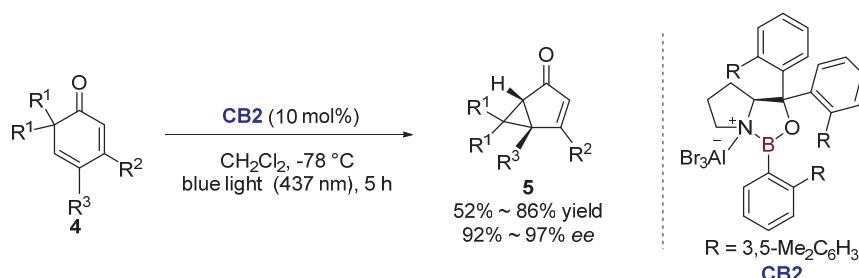
1.2 八面体金属中心手性铈、铈 Lewis 酸催化的可见光不对称反应

八面体金属中心手性配合物是一类外围配体无手



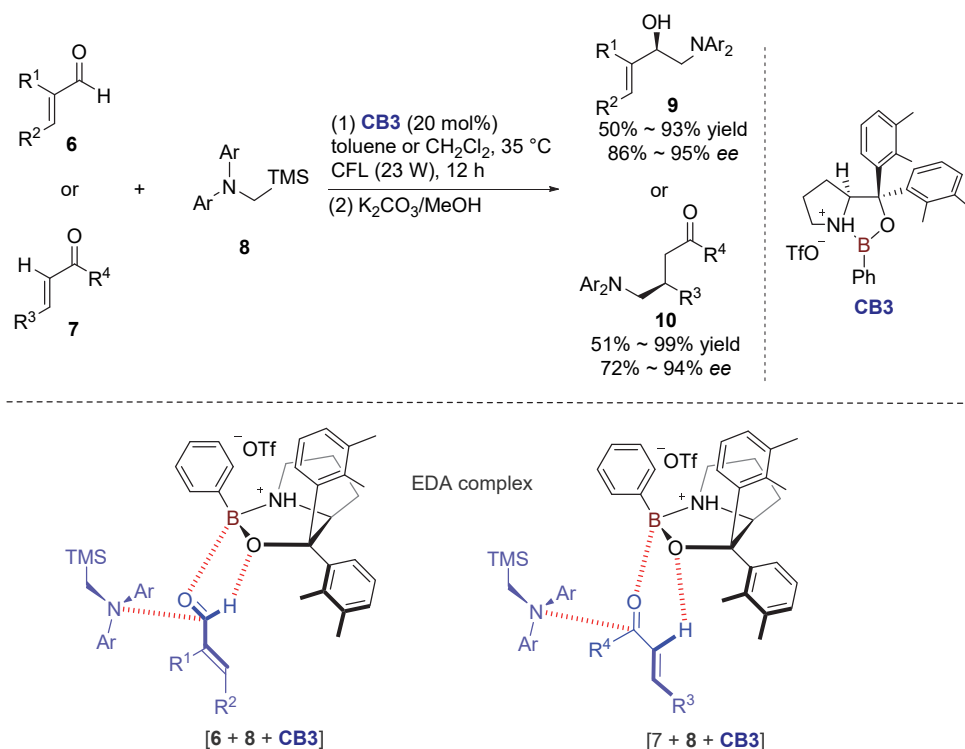
图式 1 手性硼 Lewis 酸催化的可见光非对映、对映选择性[2+2]环加成反应

Scheme 1 Photocatalytic diastereo-, enantioselective [2+2] cycloaddition enabled by a chiral borane Lewis acid



图式 2 手性硼 Lewis 酸催化的对映选择性重排反应

Scheme 2 Enantioselective rearrangements reaction enabled by a chiral borane Lewis acid



图式 3 手性硼 Lewis 酸经 EDA 配合物催化 α,β -不饱和羰基化合物的对映选择性自由基加成反应

Scheme 3 Chiral borane Lewis acid-catalyzed enantioselective addition of α,β -unsaturated carbonyl compounds via EDA complexes

性而金属中心具有 Δ 和 Δ 构型的特殊化合物, 已被用于配位化学、生命科学和不对称催化等领域^[28]. 其中, 铱、铑中心手性配合物被发现不仅具有手性 Lewis 酸催化活性, 而且具有可见光催化活性, 可作为双功能催化剂催化可见光不对称反应^[29].

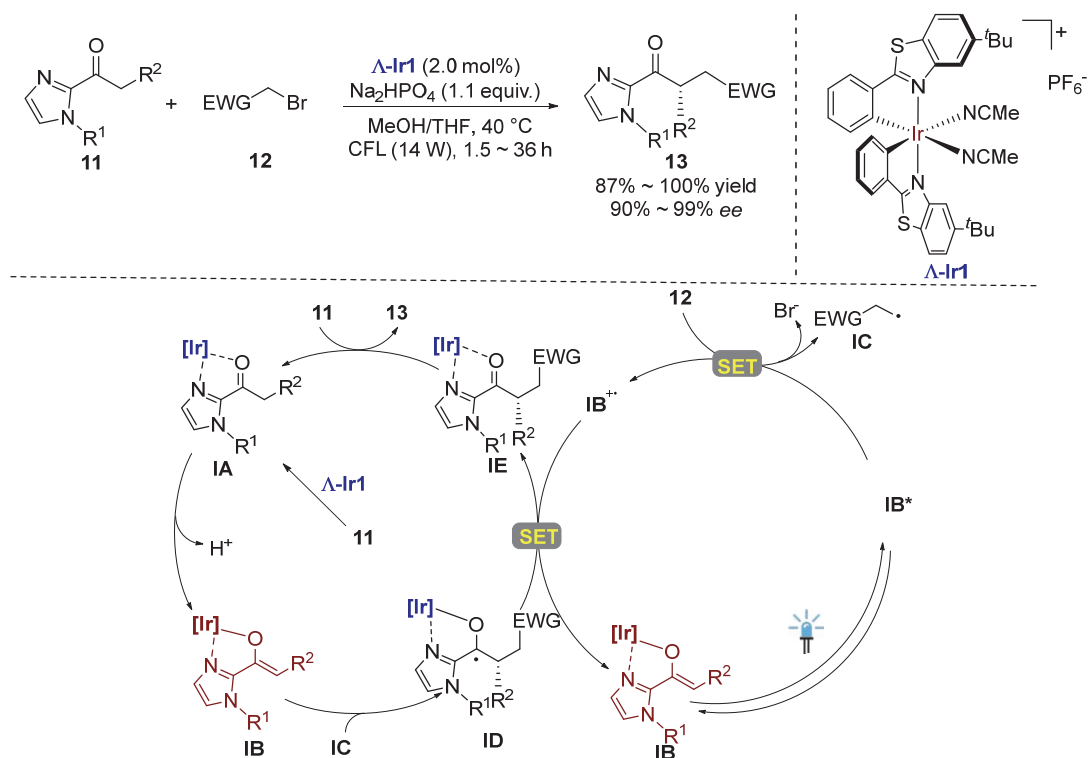
2014 年, Meggers 小组^[30]率先将铱中心手性配合物 **A-Ir1** 用于可见光不对称催化, 实现了 2-酰基咪唑 **11** 与苄溴 **12** 的对映选择性 α -烷基化反应(Scheme 4). 机理研究表明, 催化剂 **A-Ir1** 首先与底物 **11** 反应生成酮式配合物 **IA**, 去质子化后生成烯醇式配合物 **IB**. 中间体 **IB** 的结构经 X 射线衍射证实, 并经紫外-可见吸收光谱证明其具有可见光吸收. 基于此, 作者推测 **IB** 可受可见光激发跃迁到激发态 **IB***, 与苄基溴化物 **12** 发生单电子转移 (SET) 生成氧化态 **IB⁺** 和碳中心自由基 **IC**. 随后, **IC** 与 **IB** 发生立体选择性自由基加成, 生成铱配位自由基中间体 **ID**, 再与 **IB⁺** 发生第二次 SET 重新生成中间体 **IB** 和产生铱配位产物 **IE**. 最终, **IE** 与底物 **11** 发生配体交换, 释放手性产物 **13**, 并生成可参与下一轮催化循环的酮式配合物 **IA**. 这一反应由单一手性 Lewis 酸催化, 条件温和, 产率和对映选择性均较为优秀(84%~100% 产率, 90%~99% ee). 该研究为双功能手性/可见光催化剂的设计与应用开辟了新途径.

随后, 该小组^[31]发现金属中心手性 Lewis 酸双功能

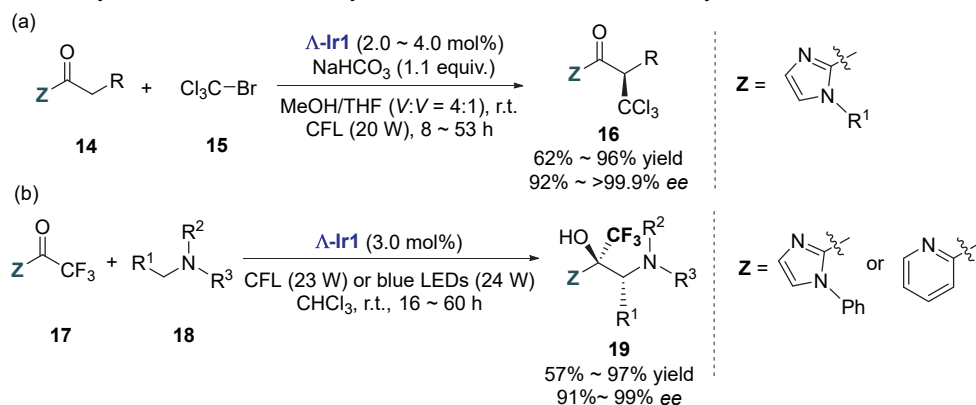
催化的策略适用于一系列可见光不对称反应. 例如, **A-Ir1** 可用于催化 2-酰基咪唑 **14** 与三氯甲基溴 **15** 的对映选择性三氯甲基化反应, 获得高达 99.9% ee 的对映选择性(Scheme 5, a). 此外, **A-Ir1** 能高效催化三氟甲基酮 **17** 与三级胺 **18** 的非对映、对映选择性偶联, 以 57%~97% 的产率和 91%~99% 的 ee 值获得手性 1,2-氨基醇产物 **19** (Scheme 5, b)^[32]. 该反应涉及电子供体三级胺和催化剂活化三氟甲基酮之间的单电子转移以及立体选择性自由基偶联过程.

此外, Meggers 小组^[32]设计了结构及构型相似但金属中心不同的铑中心手性 Lewis 酸 **A-Rh1**. **A-Rh1** 具有更强的 Lewis 酸性, 可以高效催化两个 C(sp³)-H 键前驱体 **11** 与 **20** 之间的可见光不对称交叉脱氢偶联(CDC)反应, 以 79%~95% ee 的对映选择性获得手性产物 **21** (Scheme 6, a). 该方法解决了绿色化学中的几个重要问题, 包括以空气为氧化剂、以可见光作为经济能源以及无需预官能化不对称构建 C—C 键.

该铑中心手性 Lewis 酸还可以催化 2-酰基咪唑 **11** 与 ODN-氨基甲酸酯 **22** (ODN=2,4-二硝基苯磺酰氧基) 的可见光对映选择性 α -胺基化反应, 以高产率和高对映选择性制备产物 **23** (Scheme 6, b)^[34]. 值得一提的是, 若将催化剂 **A-Rh1** 替换为 **A-Ir1** 时, 该反应则无法进行.

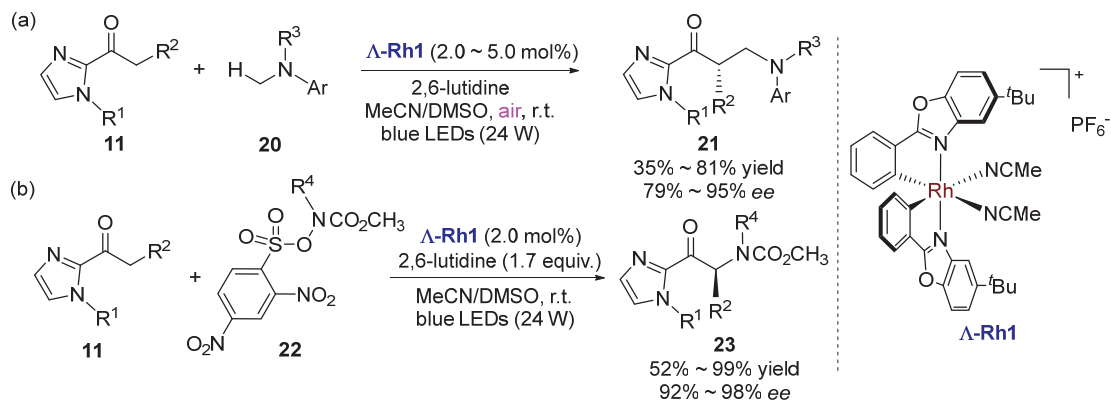


图式 4 八面体铱中心手性 Lewis 酸双功能催化酮的可见光不对称烷基化

Scheme 4 Photocatalytic enantioselective α -alkylation reaction of ketones enabled by a chiral-at-iridium octahedral Lewis acid

图式 5 铱中心手性 Lewis 酸双功能催化其他可见光不对称反应

Scheme 5 Other photochemical asymmetric reactions enabled by bifunctional chiral-at-iridium Lewis acids



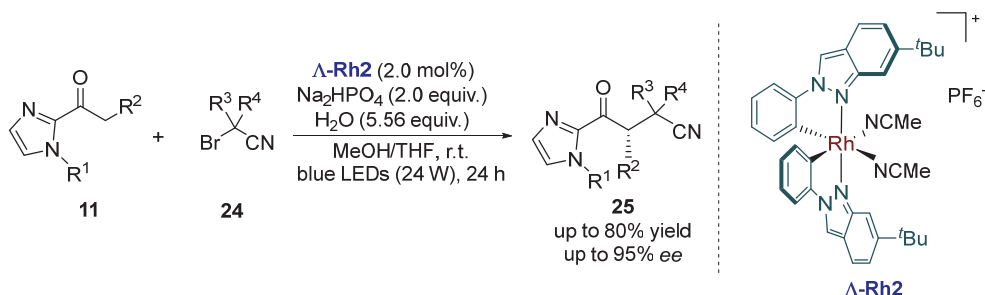
图式 6 铑中心手性 Lewis 酸催化剂的设计及应用

Scheme 6 Design of a chiral-at-rhodium Lewis acid and its applications

2019 年, Meggers 等^[35]又设计了一种新型双环金属化手性铑配合物 **Λ -Rh2**, 该化合物含有两个 6-叔丁基-2-苯基-2*H*-吡唑配体. **Λ -Rh2** 能催化 2-酰基咪唑 **11** 与 α -溴代腈 **24** 的可见光对映选择性 α -氰烷基化反应. 与 **Λ -Ir1** 和 **Λ -Rh1** 相比, 该催化剂具有更高的催化效率和选择性(Scheme 7).

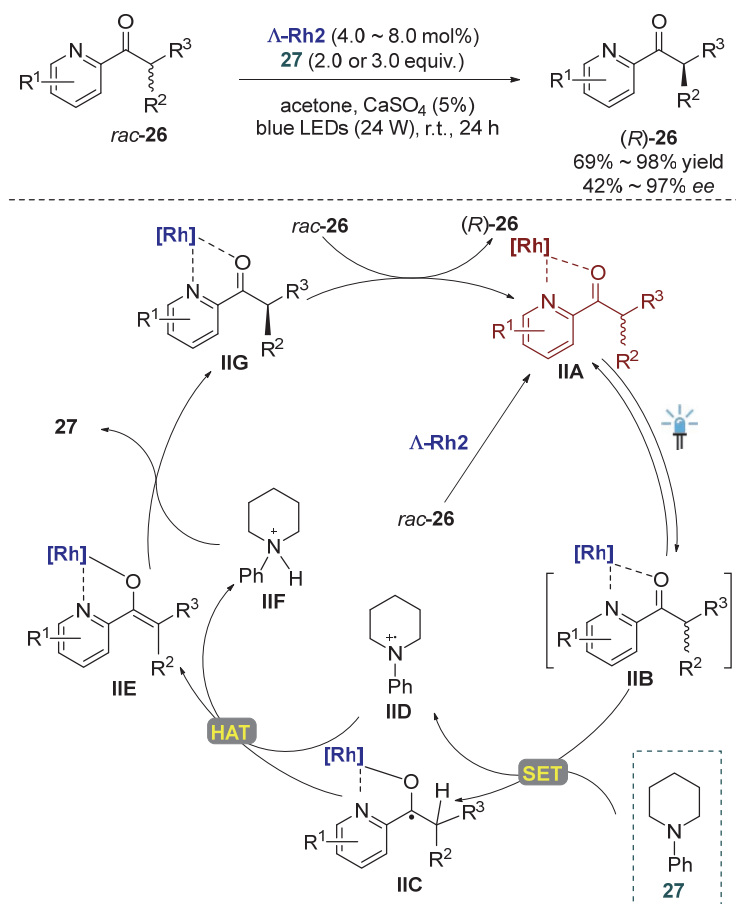
2021 年, Meggers 小组^[36]报道了 **Λ -Rh2** 与三级胺 **27** 共催化酮的去消旋化反应(Scheme 8). 研究表明该反应涉及光氧化还原去质子化和对映选择性质子化历程. 首

先, *rac*-**26** 与 **Λ -Rh2** 配位生成中间体 **IIA**. 配合物 **IIA** 受可见光激发跃迁到激发态 **IIB**, 再与共催化剂 **27** 发生单电子转移(SET)生成自由基配合物 **IIC** 和氮自由基正离子 **IID**. 二者之间发生氢原子转移(HAT)生成烯醇式配合物 **IIE** 和铵盐 **IIF**. **IIE** 与 **IIF** 再发生质子转移, 重新生成共催化剂 **27** 和酮式配合物 **IIG**. 最后, **IIG** 与底物 *rac*-**26** 发生配体交换, 释出手性产物(*R*)-**26** 和关键中间体 **IIA**. 该反应的立体化学受铑中心手性控制, 为去外消旋化反应提供了新方法.



图式 7 新型双环金属化手性铑 Lewis 酸催化剂的设计及应用

Scheme 7 Design of a chiral-at-rhodium Lewis acid with a new cyclometalating ligand and its applications



图式 8 铑中心手性 Lewis 酸催化可见光去对称化反应

Scheme 8 Photocatalytic deracemization enabled by a chiral-at-rhodium Lewis acid

可见光催化不对称环加成反应是一种快速构建多手性中心环状分子的方法^[37]。基于铑中心手性配合物独特的激发态化学, Meggers 小组^[38]发展了几种可见光非对映和对映选择性环加成反应。例如, 铑中心手性 Lewis 酸 Δ -Rh3 可以高效催化 α,β -不饱和羰基化合物 **28** 与烯烃 **29** 的可见光不对称[2+2]环加成反应(Scheme 9)。该反应以高产率(66%~99%)和高非对映、对映选择性(6:1~>20:1 *dr*, 91%~>99% *ee*)生成了手性环丁烷衍生物 **30**。反应机理上, 底物 **28** 与催化剂 Δ -Rh3 配位生成中间体 **IIIA**, 再受可见光激发跃迁到单线态 **IIIB**。**IIIB** 经系间窜越(ISC)转化为三线态 **IIIC**, 进而与烯烃底物 **29** 反应生成中间体 **IIID**。最后, 经分子内自由基偶联生成 **IIIE** 与底物 **28** 发生配体交换, 释放出产物 **30** 和中间体 **IIIA**。该研究表明, 催化剂-底物配合物在三重态下的立体选择性转化是可行的。

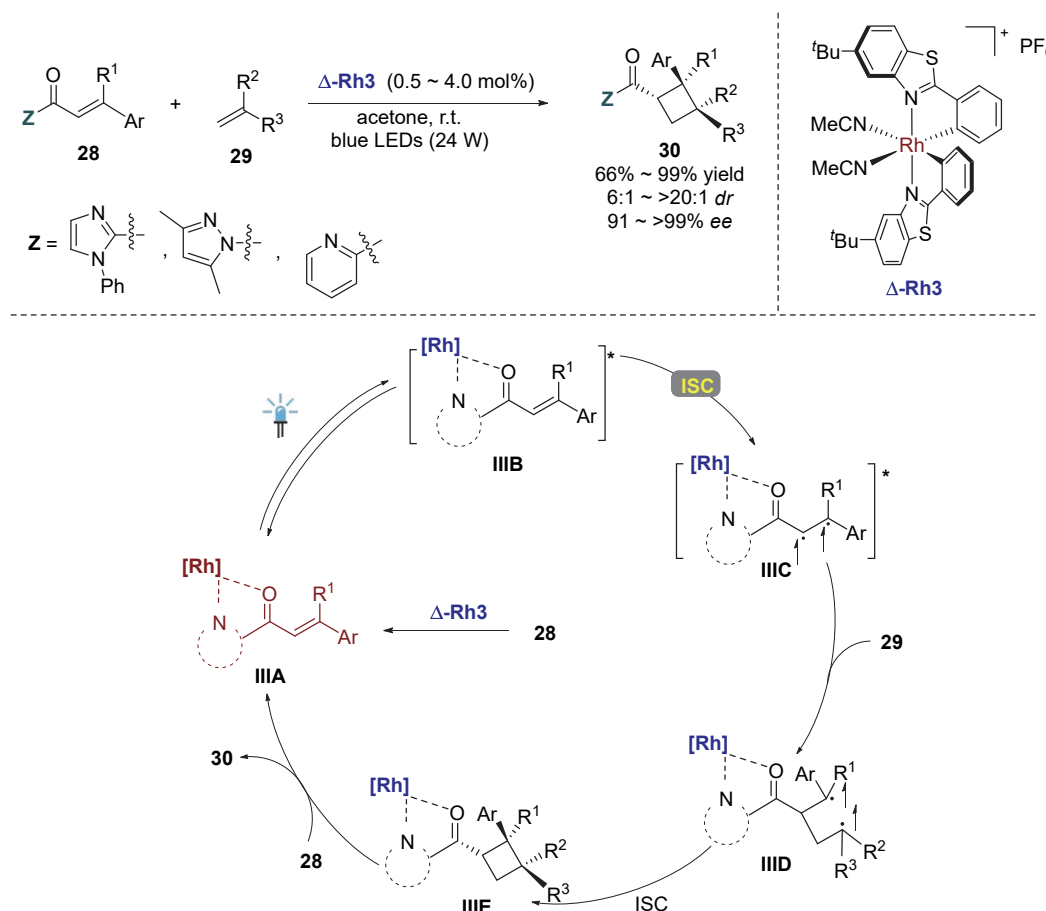
此外, 铑催化剂 Δ -Rh3 可被用于催化 α,β -不饱和羰基化合物 **28** 与乙烯基叠氮化物 **31** 之间的可见光不对称[2+3]环加成反应。在蓝光 LED 灯照射下, 以较高的产率(50%~94%)和优异的对映选择性(90%~99% *ee*)获得手性 1-吡咯啉衍生物 **32** (Scheme 10, a)^[39]。 Δ -Rh3 可用于

催化苯并呋喃 **33** 与苯乙烯衍生物 **34** 间的[2+2]环加成反应, 一锅法制备了多种手性三环化合物 **35** (Scheme 10, b)^[40]。该反应构建了含季碳手性中心的四个手性中心, 非对映和对映选择性均较为理想(2.5:1~>20:1 *dr*, 73%~>99% *ee*), 证明了铑中心手性 Lewis 酸通过可见光反应构建多手性桥环化合物的高效性。

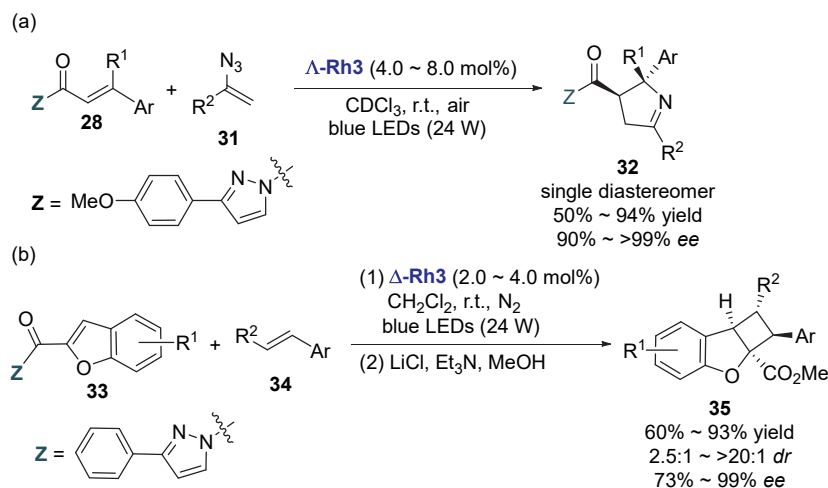
1.3 手性镍、铜 Lewis 酸催化的可见光不对称反应

第一过渡系金属如镍和铜等价格低廉, 毒性较小, 对环境和生命较友好, 在有机合成被广泛应用^[41]。例如, 镍催化交叉偶联反应是构建碳-碳键的重要方法^[42]。铜配合物可以通过单电子或双电子氧化还原过程活化反应底物^[43], 在可见光催化中亦展现了独特活性^[44]。

2017 年, 肖文精小组^[45]报道了一种将具有可见光活性的噻吨酮片段连接到手性双噻唑啉配体的催化剂设计策略, 所发展的手性镍配合物 **L1-Ni** 可作为双功能催化剂催化可见光不对称氧化反应(Scheme 11)。在氧气氛围下, β -酮酸酯或 β -酮酰胺 **36** 以较高的产率(78%~98%)和对映选择性(85%~95% *ee*)转化为手性产物 **37**。机理研究表明, 原位形成的镍催化剂 **L1-Ni** 不仅作为手

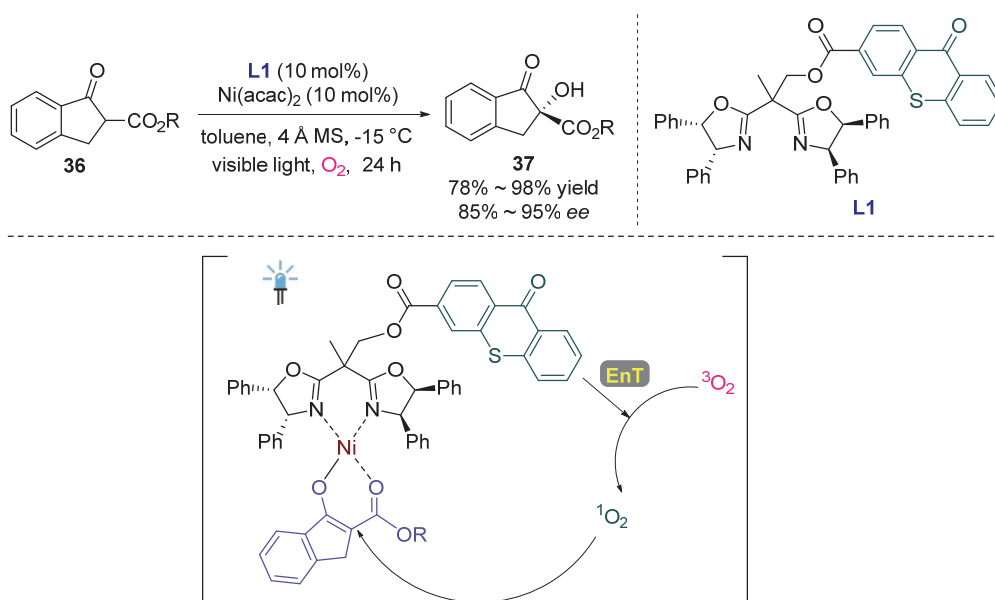


图式 9 铑中心手性 Lewis 酸催化的可见光不对称[2+2]环加成
Scheme 9 Photocatalytic asymmetric [2+2] cycloaddition enabled by a chiral-at-rhodium Lewis acid



图式 10 铈中心手性 Lewis 酸催化的可见光不对称环加成反应

Scheme 10 photocatalytic asymmetric cycloaddition enabled by a chiral-at-rhodium Lewis acid



图式 11 双功能手性镍 Lewis 酸的设计及其在可见光催化 β-酮酸酯对映选择性氧化中的应用

Scheme 11 Design of a bifunctional chiral nickel Lewis acid and its application to photocatalytic enantioselective aerobic oxidation of β-ketoesters

性 Lewis 酸加速烯醇中间体的形成, 控制反应的立体化学, 而且通过噻吨酮片段与分子氧发生能量传递(EnT)生成高反应性的单线态氧。该研究首次实现了手性镍 Lewis 酸双功能催化的可见光不对称合成。

2018 年, 龚磊小组^[46]报道了手性噻吨酮-镍配合物 **L2-Ni** 催化可见光对映选择性自由基共轭加成(Scheme 12, a)。在蓝光照射下, α,β-不饱和羰基化合物 **38** 和 α-硅烷基胺 **39** 反应生成 γ-氨基羧酸衍生物或 γ-内酰胺 **40**, 对映选择性高达 87%~99% ee。紫外可见吸收光谱证明了手性镍配合物与反应底物 **38** 形成了可见光活性中间体, 避免了外加光敏剂的使用。

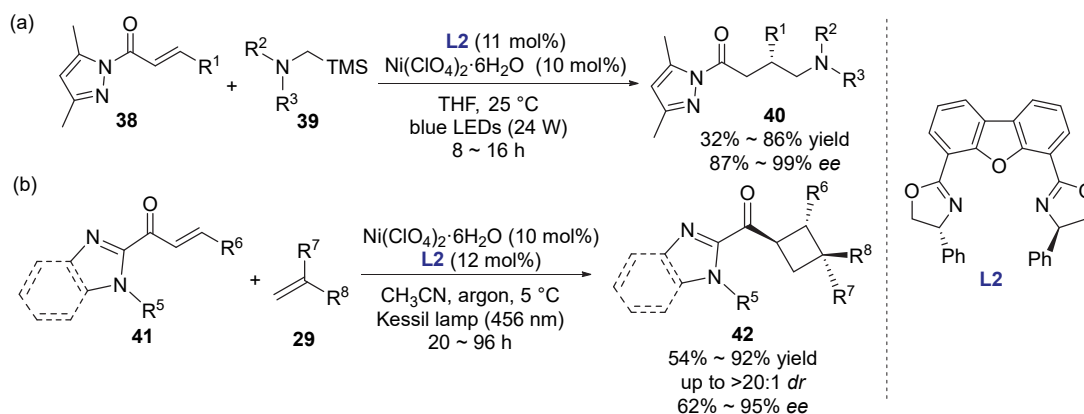
催化剂 **L2-Ni** 还被成功用于 α,β-不饱和羰基化合物

41 与烯炔 **29** 的区域发散不对称环加成反应(Scheme 12, b)^[47]。作者通过将反应条件从光照切换到无光照, 或者调节反应底物的电子效应, 改变了 **41** 发生环加成反应的位点, 分别实现了区域发散的可见光不对称[2+2]环加成反应、不对称 Diels-Alder 和氧杂 Diels-Alder 反应。以 48%~92%的产率、高达>20:1 dr 的非对映选择性及 50%~97% ee 的对映选择性合成了一系列手性环丁烷、环己烯、二氢吡喃衍生物、双环和螺环化合物 **42**。

随后, 龚磊小组^[48]又开发了一种涉及可见光引发均裂(VLIH)和手性铜 Lewis 酸控制自由基反应立体选择性的反应策略。手性双噻吨酮-铜(II)催化剂 **L3-Cu** 或 **L4-Cu** 可以高效催化 *N*-磺酰亚胺 **43** 或靛红亚胺 **44** 与烷

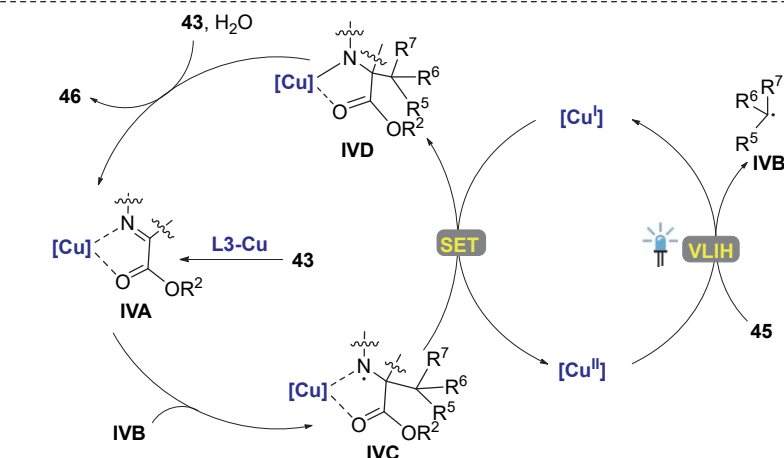
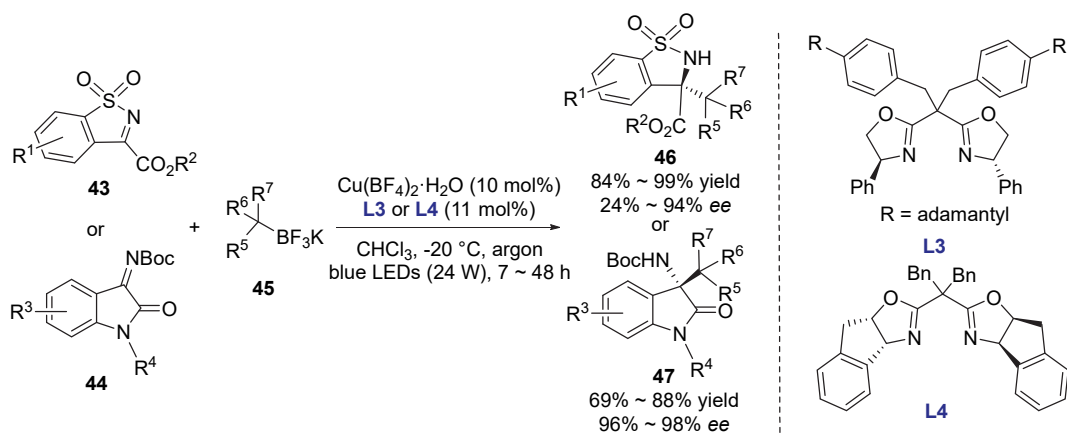
基三氟硼酸盐 **45** 的对映选择性烷基化反应, 以 69%~99% 的产率和 24%~98% 的 *ee* 值获得含季碳手性中心的磺酰胺 **46** 和靛红亚胺衍生物 **47** (Scheme 13). 作者通过自由基淬灭与捕获、关键中间体表征、紫外-可见吸收光谱以及电子顺磁共振波谱(EPR)实验等, 详细研究了反应机理. 首先, 手性铜(II)催化剂 **L3-Cu** 与亚胺底物 **43** 配位生成配合物中间体 **IVA**. 另一方面, 铜(II)与三氟硼酸盐底物 **45** 发生转金属化反应形成烷基铜中间体,

再经 VLIH 生成烷基自由基 **IVB** 和铜(I)物种. 随后, 烷基自由基 **IVB** 与铜配合物 **IVA** 发生对映选择性自由基加成生成自由基中间体 **IVC**. **IVC** 与光照均裂产生的铜(I)物种发生单电子转移生成手性胺配合物 **IVD**, 并再生铜(II). 最后, **IVD** 先发生质子化反应, 再与底物 **43** 发生配体交换, 释出手性胺产物 **46** 和中间体 **IVA**. 该研究率先实现了手性双噁唑啉-铜催化剂引发烷基自由基形成, 并用于可见光不对称合成.



图式 12 手性噁唑啉-镍催化的可见光不对称合成

Scheme 12 Photocatalytic asymmetric synthesis enabled by a chiral bisoxazoline-nickel catalyst



图式 13 手性双噁唑啉-铜(II)催化亚胺的可见光对映选择性烷基化反应

Scheme 13 Photocatalytic enantioselective alkylation reaction of imines enabled by a chiral bisoxazoline-copper(II) catalyst

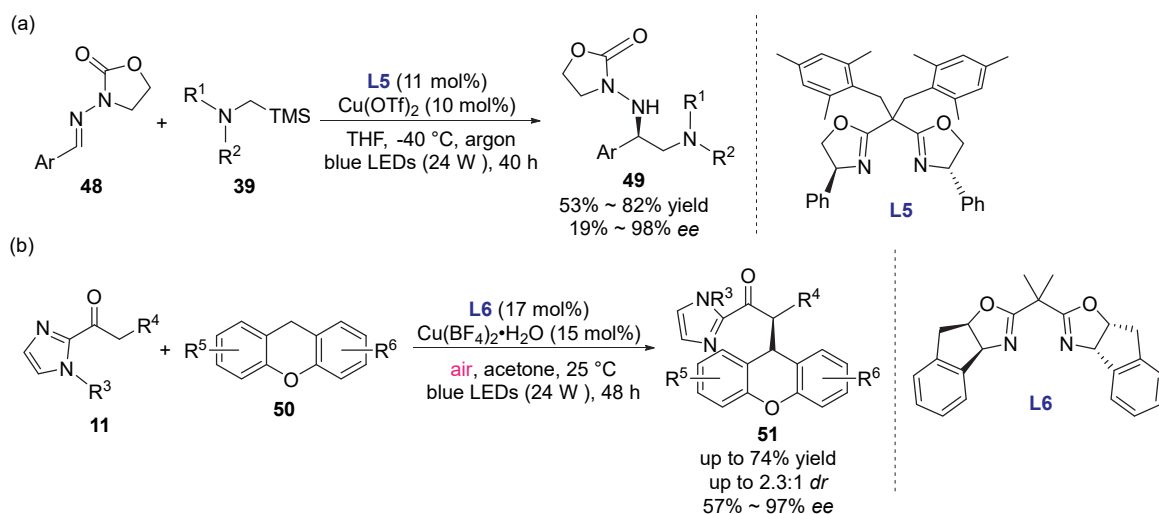
该小组还将此类手性双噁唑啉-铜(II)催化剂 **L5-Cu** 用于 *N*-酰基脒 **48** 的不对称 α -胺基烷基化合成手性双胺衍生物 **49** (Scheme 14, a)^[49], **L6-Cu** 用于 2-酰基咪唑 **11** 与氧杂蒽衍生物 **50** 的不对称交叉脱氢偶联反应合成手性 α -羰基化合物 **51** (Scheme 14, b)^[50].

2 手性 Lewis 酸与可见光催化剂协同催化不对称反应

过渡金属手性 Lewis 酸与可见光催化剂协同催化是实现立体控制性光化学合成的有效策略, 可用于惰性共

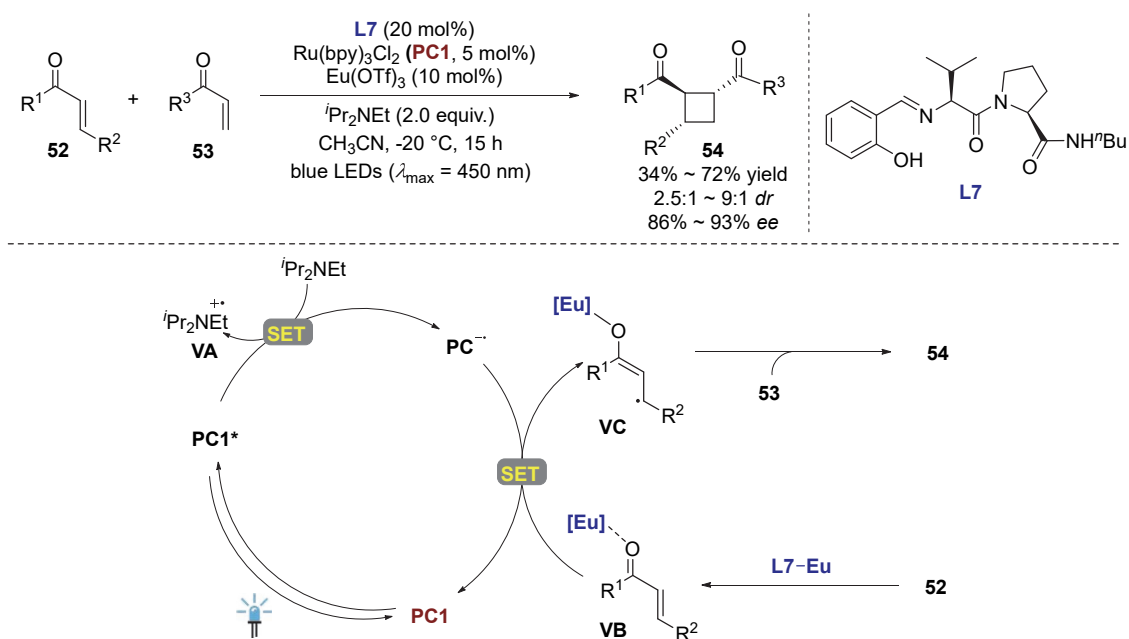
价键如未活化的碳-氢和碳-杂原子键的选择性断裂和重组^[51].

2014 年, Yoon 等^[52]报道了通过手性镧系金属 Lewis 酸与钌三联吡啶光催化剂的协同催化, 实现两个 α,β -不饱和酮的可见光不对称[2+2]环加成反应(Scheme 15). 使用 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), 手性配体 **L7** (20 mol%), **PC1** (2 mol%)和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.0 equiv.), 芳基烯酮 **52** 与烷基乙烯基酮 **53** 反应生成手性环丁烷衍生物 **54**, 产率为 34%~72%, 取得 2.5:1~9:1 *dr* 和 86%~93% *ee*. 作者推测了该反应的机理: **PC1** 在光照射下跃迁到激发态 **PC1***,



图式 14 手性双噁唑啉-铜(II)催化的其它可见光不对称反应

Scheme 14 Other photocatalytic asymmetric reactions enabled by a chiral bisoxazoline-copper(II) catalyst



图式 15 镧系金属手性 Lewis 酸与可见光催化剂协同催化可见光不对称[2+2]环加成反应

Scheme 15 Photocatalytic asymmetric [2+2] cycloaddition reaction enabled by dual catalysis with a lanthanide-based chiral Lewis acid and a photocatalyst

再与 $^{\text{t}}\text{Pr}_2\text{NEt}$ 发生单电子迁移, 形成氮自由基阳离子 **VA** 和自由基负离子光催化剂 **PC1 $^{\cdot-}$** . 底物 **52** 与手性 Lewis 酸 **L7-Eu** 配位生成的中间体 **VB** 与 **PC1 $^{\cdot-}$** 发生单电子转移, 产生自由基配合物 **VC**, 并重新生成可见光催化剂 **PC1**. **VC** 与烯酮底物 **53** 先进行分子间加成反应, 随后发生分子内电子转移, 最后金属配合物离去, 生成手性环丁烷产物 **54**.

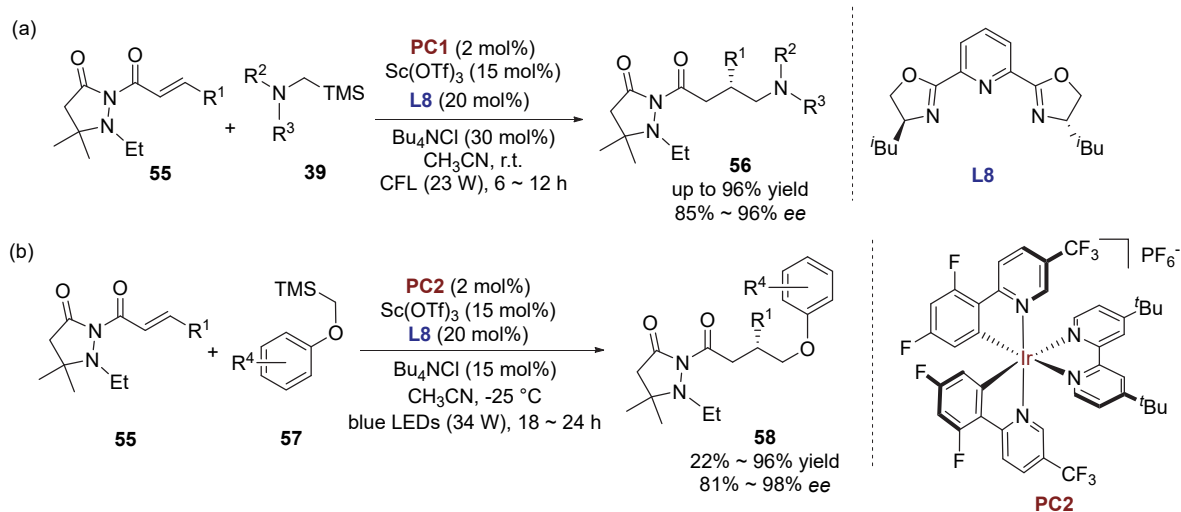
基于这一结果, 作者发展了一系列协同催化的可见光不对称反应. 例如, 手性铈配合物 **L8-Sc** 与 **PC1** 协同催化 α -硅基胺 **39** 对 α,β -不饱和羰基化合物 **55** 的对映选择性自由基加成(Scheme 16, a)^[53]. 该反应涉及可见光氧化还原生成 α -胺基自由基和手性铈 Lewis 酸调控立体选择性自由基加成. 此外, 这一策略还被用于 α -烷氧基自由基的不对称共轭加成, 合成了手性酰基吡唑烷酮 **58** (Scheme 16, b)^[54].

此外, 手性钪 Lewis 酸 **L9-Gd** 和钌三联吡啶可见光催化剂 **PC3** 协同催化, 可用于芳基环丙基酮 **59** 与烯烃 **60** 的分子间不对称[3+2]环加成反应, 生成具有较高非对映和对映选择性的手性环戊烷化合物 **61** (2:1~>

20:1 *dr* 和 50%~99% *ee*) (Scheme 17)^[55].

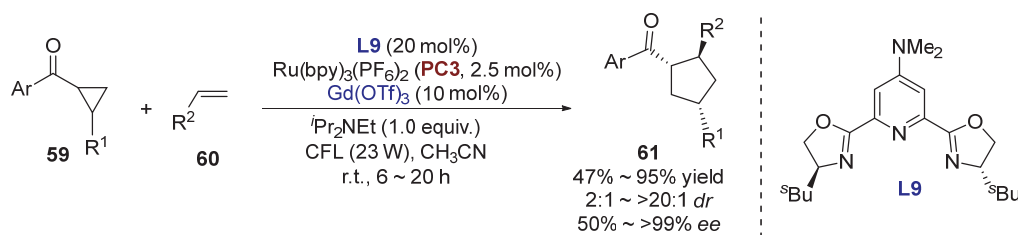
铈、铈中心手性 Lewis 酸能够很好地控制自由基反应的立体化学, 它们也可以与其它可见光催化剂组成协同催化体系, 实现困难化学键的选择性转化. 例如, Meggers 等^[56]发展了铈中心手性 Lewis 酸 **Δ -Rh3** 或 **Δ -Rh3** 与可见光催化剂 **PC3** 共催化 2-酰基咪唑 **11** 的不对称 α -胺基化和 α -烷基化反应(Scheme 18). 机理研究表明, 铈中心手性烯醇中间体 **VIC** 作为自由基受体, 分别与通过光氧化还原催化形成的氮中心自由基或碳中心自由基 **VIA** 反应, 生成自由基配合物中间体 **VID**, 进而发生单电子转移, 形成铈配位的产物 **VIE**. 最终的配体交换以高对映选择性生成手性产物 **63** (93%~99% *ee*).

手性 Lewis 催化剂 **Δ -Rh3** 和有机可见光催化剂 **PC4** 构成的协同催化体系能高效催化三氟硼酸盐 **65** 与 α,β -不饱和羰基化合物 **64** 的对映选择性自由基加成(Scheme 19)^[57]. 反应中三氟硼酸盐被激发态的 **PC4** 单电子还原生成烷基自由基, 再与手性 Lewis 酸 **Δ -Rh3** 活化的自由基受体 **64** 发生对映选择性加成.



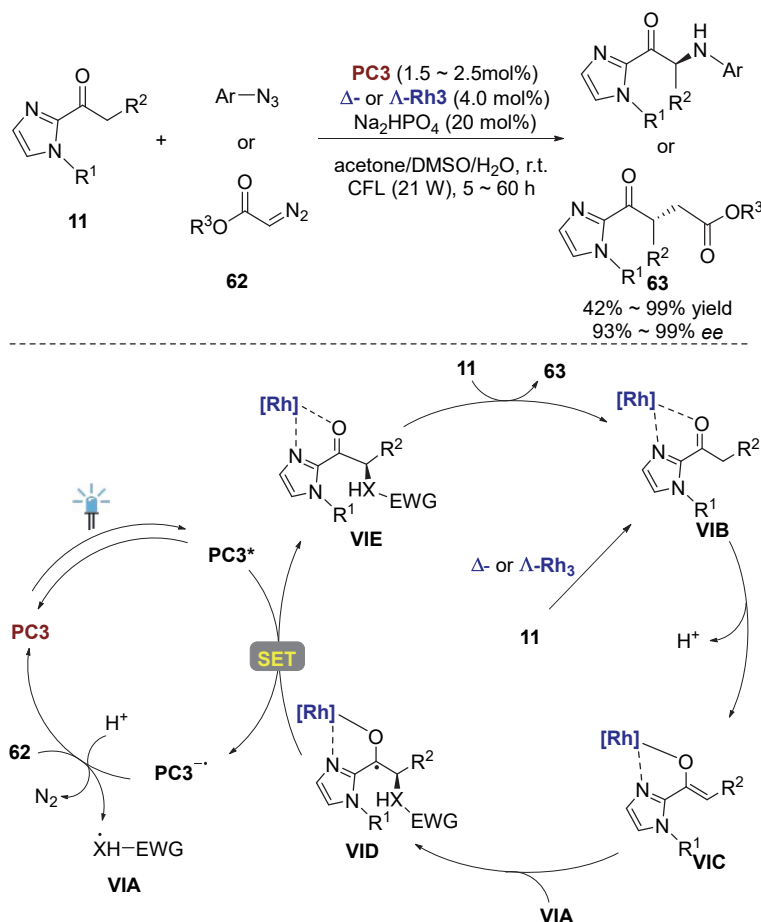
图式 16 镧系金属手性 Lewis 酸与可见催化剂协同催化的其它可见光不对称反应

Scheme 16 Other photocatalytic asymmetric reactions enabled by dual catalysis with a lanthanide-based chiral Lewis acid and a photocatalyst

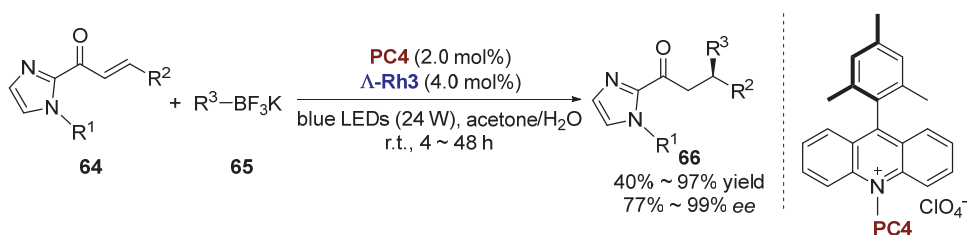


图式 17 手性钪 Lewis 酸和钌联吡啶配合物协同催化可见光不对称[3+2]环加成反应

Scheme 17 Photocatalytic asymmetric [3+2] cycloaddition enabled by merging a gadolinium-based chiral Lewis acid and a ruthenium bipyridine complex

图式 18 铑中心手性 Lewis 酸与外加可见光催化剂协同催化不对称 α -胺基化和 α -烷基化反应

Scheme 18 Asymmetric α -amination and α -alkylation reactions enabled by dual catalysis with a chiral-at-rhodium Lewis acid and an external photocatalyst



图式 19 铑中心手性 Lewis 酸与有机可见光催化剂的协同催化

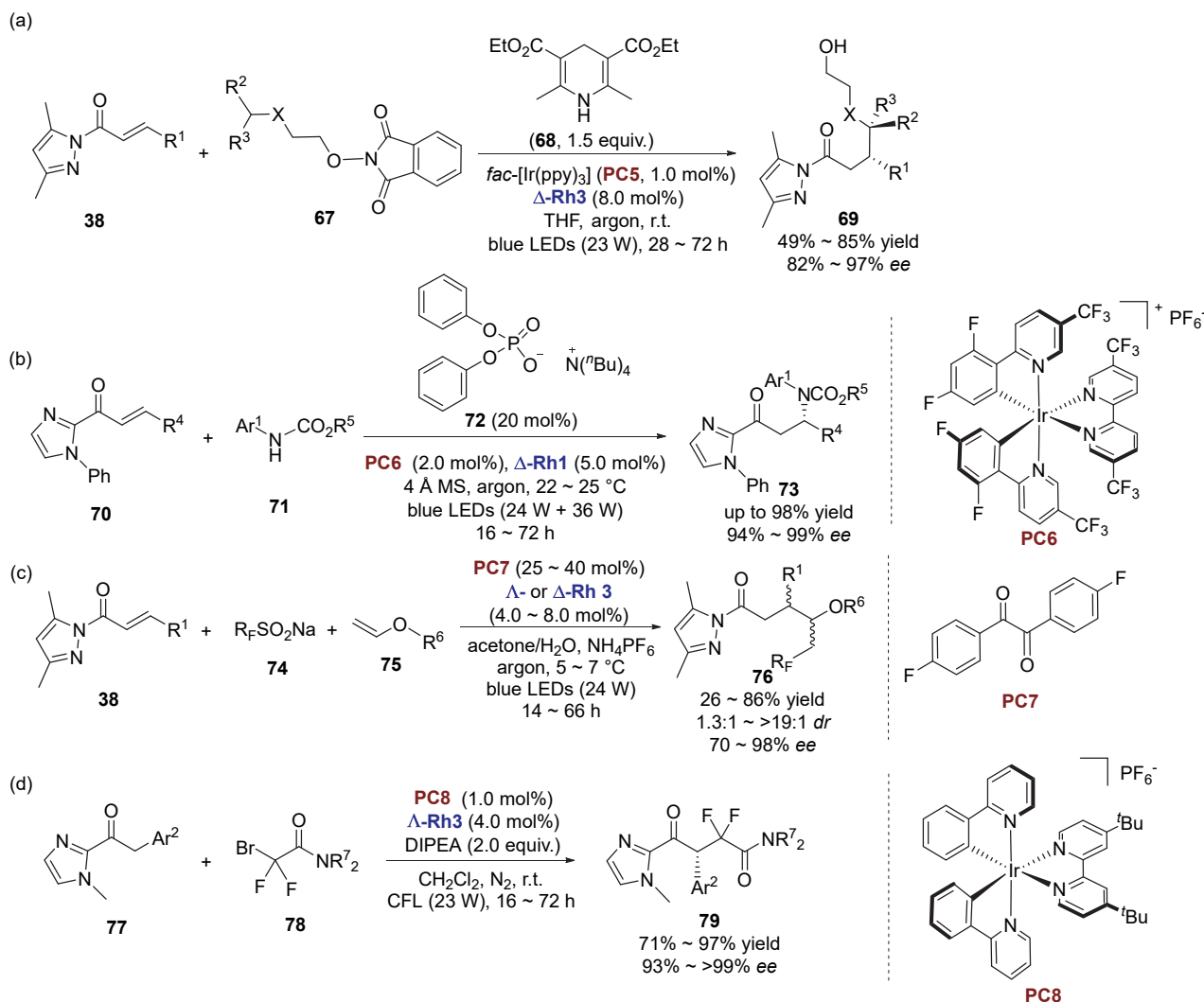
Scheme 19 Dual catalysis enabled by a chiral-at-rhodium Lewis acid and an organophotocatalyst

此外, Meggers 等还将类似策略用于复杂反应体系, 包括涉及 1,5-氢迁移(1,5-HAT)的远程 C(sp³)—H 键不对称官能化反应(Scheme 20, a)^[58]以及涉及质子耦合电子转移(PCET)和自由基偶联的对映选择性 β -胺基化反应(Scheme 20, b)^[59]、三组分烯烃不对称双官能化反应(Scheme 20, c)^[60]和酮的不对称 α -二氟烷基化构建含氟 γ -酮酸衍生物反应(Scheme 20, d)^[61]. 这些结果证明了金属中心手性 Lewis 酸在协同催化光化学不对称合成中具有卓越的兼容性和选择性.

铜、镍和钴等第一过渡系金属结合不同的手性配体

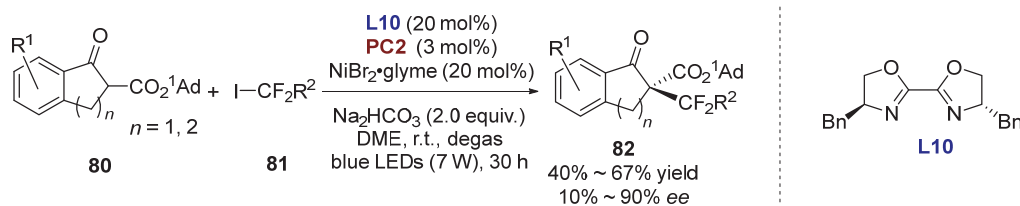
可以作为手性 Lewis 酸催化大量有机不对称反应. 2018 年, 肖文精、陆良秋等^[62]报道了可见光氧化还原催化剂 **PC2** 和手性镍 Lewis 酸 **L10-Ni** 协同催化 β -酮酸酯 **80** 的对映选择性二氟烷基化或全氟烷基化反应, 生成含季碳手性中心的手性产物 **82** (Scheme 21). 手性镍催化剂作为 Lewis 酸活化 β -酮酸酯底物, 并控制其与光氧化还原生成的氟烷基自由基的对映选择性反应.

黄培强小组^[63]报道了钉联吡啶可见光催化剂 **PC3** 和铜手性 Lewis 酸 **L11-Sc** 或 **L12-La** 协同催化对映选择性合成手性邻氨基醇衍生物的反应(Scheme 22). 作



图式 20 铱中心手性 Lewis 酸/可见光催化剂协同催化多种可见光不对称合成

Scheme 20 A variety of photocatalytic asymmetric reactions enabled by dual catalysis with a chiral-at-rhodium Lewis acid and an external photocatalyst



图式 21 可见光氧化还原催化剂和手性镍 Lewis 酸协同催化对映选择性二氟烷基化或全氟烷基化反应

Scheme 21 Photocatalytic enantioselective di/perfluoroalkylation enabled by synergistic catalysis with a photoredox catalyst and a chiral nickel Lewis acid

者以硝酮 **83** 和芳香醛 **84** 为原料, 在 65 W 节能灯照射、 $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ 和共催化剂作用下, 以高达 12 : 1 *dr* 和 99% *ee* 的立体选择性获得手性邻氨基醇衍生物 **85**。反应机理研究表明: 可见光催化剂 **PC3** 受可见光激发生成 **PC3***, 再与 Pr_2NEt 经过 SET 过程得到氮自由基离子 **VIIA** 和催化剂还原态 **PC3⁻**; 另一方面, 两种底物 **90** 和

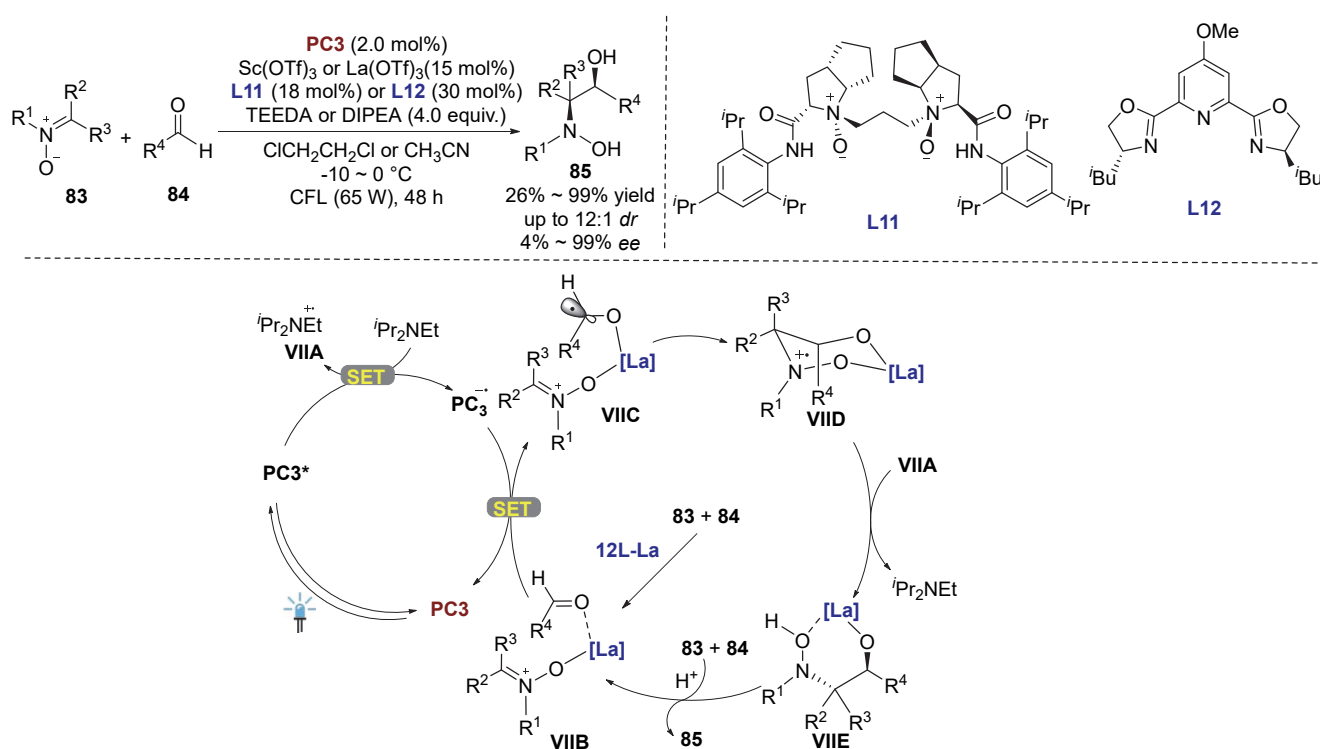
91 以及手性 Lewis 酸 **L12-La** 形成三元络合物 **VIIIB**, 再与 **PC3⁻** 发生第二次 SET, 获得自由基配合物 **VIIIC**, 同时关闭光催化剂循环; **VIIIC** 经自由基环化生成顺式氮自由基离子中间体 **VIIID**, 进而从 **VIIA** 上攫取氢原子生成 **VIIIE**; 最后, 该中间体经质子化和配体交换生成手性产物 **85**, 并再生中间体 **VIIIB** 进入下一个催化循环。

肖文精、陆良秋等^[64]设计了一种八面体中心手性钴 Lewis 酸 **A-Co1**, 并将其与有机可见光催化剂 **PC4** 组成共催化体系, 实现了 α,β -不饱和酮 **70** 与烷基/酰基自由基前体 **86** 之间的可见光不对称 Giese 反应(Scheme 23). 这种兼具金属中心手性和配体手性的钴催化剂展现了较高的 Lewis 酸活性和立体选择性, 反应只需要 2~20 h, 便可获得高达 99% 的产率和优秀的对映选择性 (78%~94% *ee*).

Shibasaki 和 Kumagai 等^[65]发展了一种手性铜 Lewis 酸和铈可见光催化剂共催化 α,β -不饱和酰胺的对映选择性胺基甲基化反应(Scheme 24). 作者提出, 该反应的关键是将 7-氮杂-6-甲氧基-吡啶辅助基引入到底物 **88**

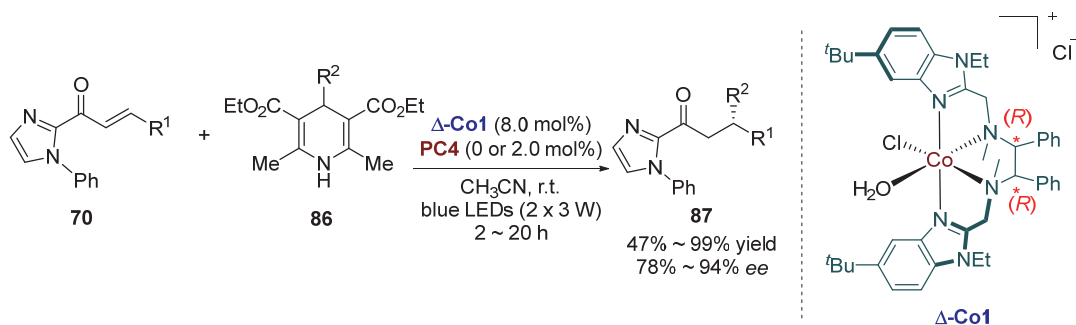
上, 并通过手性磷-铜催化剂 **L13-Cu** 进行 Lewis 酸活化和立体化学控制. α -硅基胺 **39** 经 **PC8** 光氧化还原催化生成 α -胺基甲基自由基, 再发生对映选择性共轭加成, 以良好的产率 (66%~97%) 和优秀的对映选择性 (74%~99% *ee*) 生成手性产物 **89**.

$C(sp^3)$ -H 官能化反应在有机合成中具有重要应用, 然而区域、立体选择性转化未活化 $C(sp^3)$ -H 键, 如烷烃和环烷烃中 $C(sp^3)$ -H 键, 是极具挑战性的难题^[66-68]. 2019 年, 龚磊小组^[69]发展了一种氢转移可见光催化剂 (HAT PC) 和手性铜 Lewis 酸组成的共催化体系, 成功实现了烷烃及环烷烃等惰性 $C(sp^3)$ -H 键前驱体与 *N*-磺酰亚胺的可见光不对称反应(Scheme 25). 使用 2 mol%



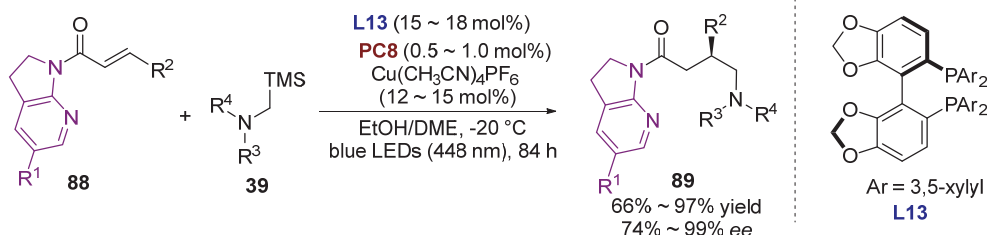
图式 22 协同催化可见光对映选择性合成对映体邻氨基醇衍生物

Scheme 22 Photocatalytic enantioselective synthesis of chiral amino-alcohol derivatives enabled by synergistic catalysis



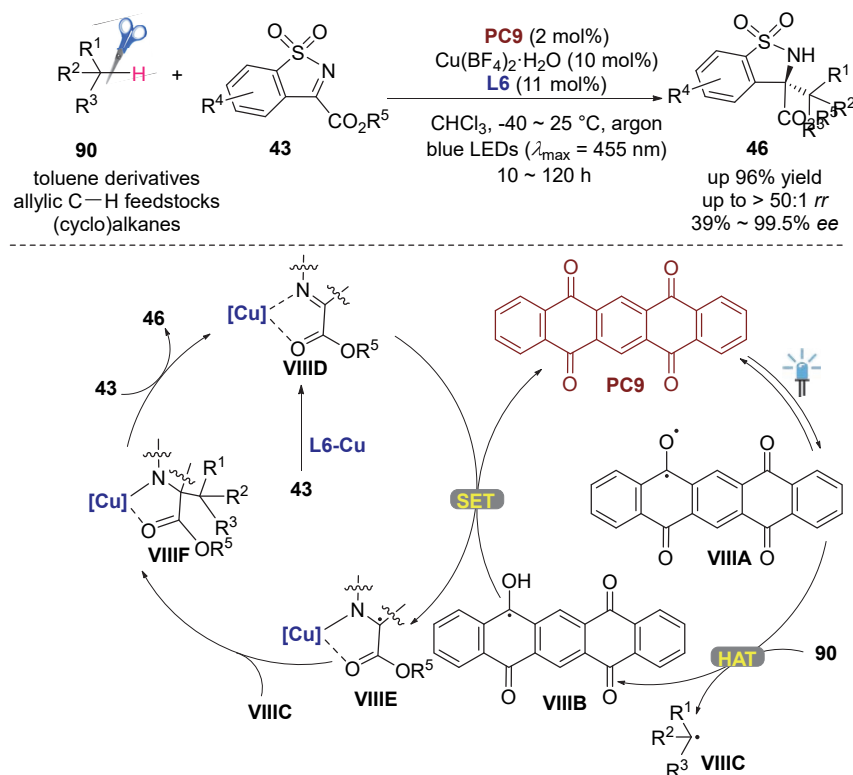
图式 23 八面体中心手性钴 Lewis 酸与有机可见光催化剂共催化可见光不对称 Giese 反应

Scheme 23 Synergistic catalysis with an octahedral chiral cobalt Lewis acid and an organocatalyst for a photocatalytic asymmetric Giese reaction



图式 24 手性铜 Lewis 酸和铱可见光催化剂共催化 α,β -不饱和酰胺的对映选择性胺基甲基化反应

Scheme 24 Photocatalytic enantioselective aminomethylation reaction enabled by dual catalysis with a copper-based chiral Lewis acid and an Ir photocatalyst



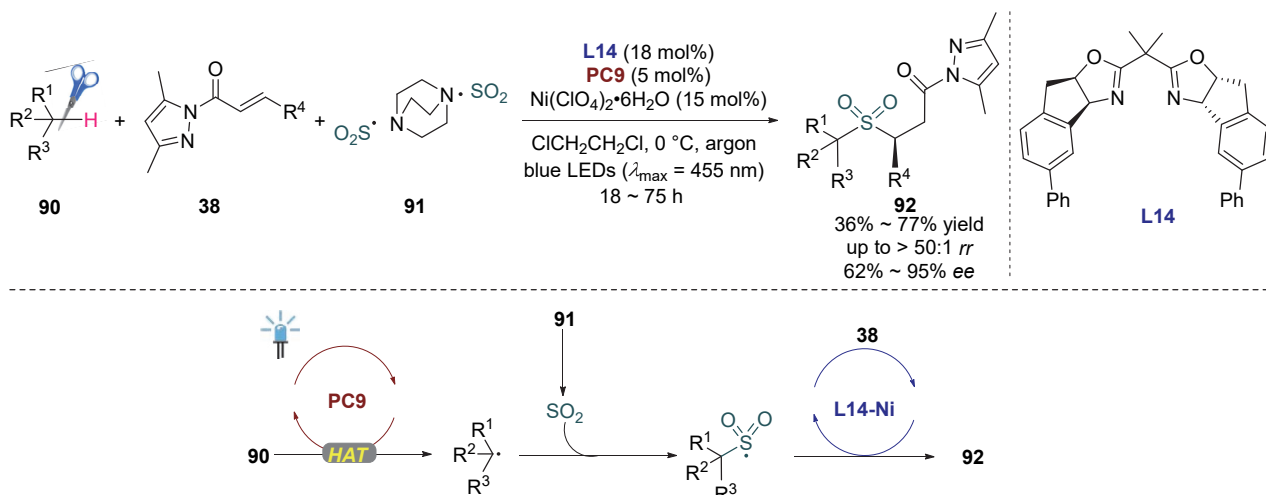
图式 25 可见光氢转移催化/手性铜 Lewis 酸协同催化区域、立体选择性 $C(sp^3)$ -H 官能化反应

Scheme 25 Photocatalytic region- and stereoselective $C(sp^3)$ -H functionalization enabled by dual HAT photocatalysis and chiral copper Lewis acid-based catalysis

的共轭芳香酮 **PC9** 作为可见光氢转移催化剂, 11 mol% 的双噁唑啉配体 **L6** 与铜盐原位形成手性铜催化剂 **L6-Cu**, 在蓝光照射下将 *N*-磺酰亚胺 **43** 转化为含季碳手性中心的磺酰胺衍生物 **46**, 反应具有高区域和立体选择性(高达 50 : 1 *rr* 和 99.5% *ee*). 值得一提的是, 将手性噁唑啉-铜催化剂换成含相同配体的锌、镍和钴配合物, 该反应也能够进行, 但获得的产物具有翻转的构型, 选择性高达 -97% *ee*. 机理研究表明: 受可见光激发, 催化剂 **PC9** 转化为具有长寿命的双自由基三重态 **VIIIA**, 这种双自由基激发态可以有效地从 $C(sp^3)$ -H 键前驱体 **90** 上攫取氢原子, 形成烷基自由基 **VIIIC** 和半醌型自由基中间体 **VIIIB**; 铜配位的 *N*-磺酰亚胺中间

体 **VIIID** 被 **VIIIB** 单电子还原, 关闭可见光催化循环, 同时生成自由基配合物 **VIIIE**; **VIIIC** 与 **VIIIE** 发生立体选择性交叉偶联, 生成产物配合物 **VIIIF**; 最后, **VIIIF** 先质子化, 再与底物 **43** 发生配体交换, 生成具有手性产物 **46** 和中间体 **VIIID**. 该方法在温和、无贵金属催化剂的条件下, 将丰富的烃类分子转化为高附加值手性产物, 为烷烃和环烷烃等惰性原料用于不对称合成提供了新思路.

2021 年, 该小组^[70]将该策略用于可见光三组分不对称 $C(sp^3)$ -H 磺酰化反应(Scheme 26). 在可见光氢转移催化剂 **PC9**、手性双噁唑啉配体 **L14** 和高氯酸镍的协同作用下, 烷烃或环烷烃等 $C(sp^3)$ -H 键前驱体 **90**、常



图式 26 可见光氢转移催化/手性镍 Lewis 酸协同催化三组分不对称 C(sp³)-H 磺酰化反应

Scheme 26 Photocatalytic three-component asymmetric C(sp³)-H sulfonylation enabled by dual HAT photocatalysis and chiral nickel Lewis acid-based catalysis

规 Michael 受体 **38** 和二氧化硫等价物 **91** 转化为一类 α-手性磺衍生物 **92**。该反应涉及二氧化硫插入和自由基接力过程, 具有条件温和、区域/对映选择性高及底物普适性好等优点, 也再次证明了可见光氢转移催化/廉价金属手性 Lewis 酸协同催化策略的有效性。

3 总结

可见光不对称催化是一种在温和条件下快速构筑光学活性化合物的新方法, 在有机合成中展现了相当的潜力。其中, 手性 Lewis 酸不仅可以有效控制自由基等高能中间体转化的立体化学, 而且在一些反应中还可以调节激发态能级, 充当可见光敏性催化剂或光催化剂前体。手性硼烷化合物、钪系或第一过渡系金属手性配合物以及独特的铈、铈中心手性配合物被成功地用于多种可见光不对称合成反应, 在光氧化还原、能量转移、质子耦合电子转移及氢原子转移等过程中展现了优良的兼容性。基于此, 人们发展了一系列有价值的不对称合成新方法, 为探究新反应机制和开发新手性分子提供了有效途径。这些研究将促进有机化学、光催化、绿色化学和药物开发等相关领域的发展, 具有重要的理论研究和实际应用价值。

References

- Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527.
- Zhang, H.-T.; Gu, L.-J.; Huang, X.-Z.; Wang, R.; Jin, C.; Li, G.-P. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 256.
- Qu, Z.; Wang, P.; Chen, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 2582.
- Chen, J. R.; Hu, X. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2044.
- Poplata, S.; Troster, A.; Zou, Y. Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748.
- Zhou, Q. Q.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.
- Lipp, A.; Badir, S. O.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 1714.
- Wang, C.; Lu, Z. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 179.
- Megggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5668.
- Vega-Peñaloza, A.; Paria, S.; Bonchio, M.; Dell'Amico, L.; Companyó, X. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6058.
- Jiang, C.; Chen, W.; Zheng, W. H.; Lu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8673.
- Schwinger, D. P.; Bach, T. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1933.
- Li, S.; Xiang, S. H.; Tan, B. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 213.
- Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 871.
- Santelli, M.; Pons, J. M. *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, **1996**.
- Fukuzumi, S.; Jung, J.; Lee, Y. M.; Nam, W. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 397.
- Yoon, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2307.
- Brimioulle, R.; Lenhart, D.; Maturi, M. M.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3872.
- Hong, B. C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4298.
- Yang, K.; Song, Q. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2298.
- Lewis, F. D.; Howard, D. K.; Oxman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3344.
- Stegbauer, S.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 14593.
- Leverenz, M.; Merten, C.; Dreuw, A.; Bach, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20053.
- Miyasaka, H. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 248.
- Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5461.
- Kim, J. Y.; Lee, Y. S.; Ryu, D. H. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14811.
- Gong, L.; Wenzel, M.; Meggers, E. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2635.
- Huang, X.; Meggers, E. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 833.
- Huo, H.; Shen, X.; Wang, C.; Zhang, L.; Rose, P.; Chen, L. A.; Harms, K.; Marsch, M.; Hilt, G.; Meggers, E. *Nature* **2014**, *515*, 100.
- Huo, H.; Wang, C.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9551.

- [32] Wang, C.; Qin, J.; Shen, X.; Riedel, R.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 685.
- [33] Tan, Y.; Yuan, W.; Gong, L.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13045.
- [34] Shen, X.; Harms, K.; Marsch, M.; Meggers, E. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 9102.
- [35] Steinlandt, P. S.; Zuo, W.; Harms, K.; Meggers, E. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 15333.
- [36] Zhang, C.; Gao, A. Z.; Nie, X.; Ye, C. X.; Ivlev, S. I.; Chen, S.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13393.
- [37] Yoon, T. P. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 895.
- [38] Huang, X.; Quinn, T. R.; Harms, K.; Webster, R. D.; Zhang, L.; Wiest, O.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9120.
- [39] Huang, X.; Li, X.; Xie, X.; Harms, K.; Riedel, R.; Meggers, E. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 2245.
- [40] Hu, N.; Jung, H.; Zheng, Y.; Lee, J.; Zhang, L.; Ullah, Z.; Xie, X.; Harms, K.; Baik, M. H.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6242.
- [41] Dai, X.; Li, Y.; Zhang, S.; Gong, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1711 (in Chinese).
(代雪梅, 李延军, 张少南, 龚磊, 有机化学, **2019**, *39*, 1711.)
- [42] Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299.
- [43] Zhang, S.; Cao, S.; Lin, Y.-M.; Sha, L.; Lu, C.; Gong, L. *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 564.
- [44] Tellis John, C.; Primer David, N.; Molander Gary, A. *Science* **2014**, *345*, 433.
- [45] Ding, W.; Lu, L. Q.; Zhou, Q. Q.; Wei, Y.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 63.
- [46] Shen, X.; Li, Y.; Wen, Z.; Cao, S.; Hou, X.; Gong, L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4562.
- [47] Cao, S.; Ye, Z.; Chen, Y.; Lin, Y.-M.; Fang, J.; Wang, Y.; Yang, B.; Gong, L. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 3329.
- [48] Li, Y.; Zhou, K.; Wen, Z.; Cao, S.; Shen, X.; Lei, M.; Gong, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15850.
- [49] Han, B.; Li, Y.; Yu, Y.; Gong, L. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3804.
- [50] Zhou, K.; Yu, Y.; Lin, Y.-M.; Li, Y.; Gong, L. *Green Chem.* **2020**, *22*, 4597.
- [51] Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035.
- [52] Du, J.; Skubi Kazimer, L.; Schultz Danielle, M.; Yoon Tehshik, P. *Science* **2014**, *344*, 392.
- [53] Ruiz Espelt, L.; McPherson, I. S.; Wiensch, E. M.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452.
- [54] Dong, X.; Li, Q. Y.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5703.
- [55] Amador, A. G.; Sherbrook, E. M.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4722.
- [56] Huang, X.; Webster, R. D.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12636.
- [57] Huo, H.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6936.
- [58] Wang, C.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13495.
- [59] Zhou, Z.; Li, Y.; Han, B.; Gong, L.; Meggers, E. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5757.
- [60] Ma, J.; Xie, X.; Meggers, E. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 259.
- [61] Liang, H.; Xu, G. Q.; Feng, Z. T.; Wang, Z. Y.; Xu, P. F. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 60.
- [62] Liu, J.; Ding, W.; Zhou, Q. Q.; Liu, D.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 461.
- [63] Ye, C. X.; Melcamu, Y. Y.; Li, H. H.; Cheng, J. T.; Zhang, T. T.; Ruan, Y. P.; Zheng, X.; Lu, X.; Huang, P. Q. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 410.
- [64] Zhang, K.; Lu, L. Q.; Jia, Y.; Wang, Y.; Lu, F. D.; Pan, F.; Xiao, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13375.
- [65] Pagire, S. K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5168.
- [66] Labinger, J.; Bercaw, J. *Nature* **2002**, *417*, 507.
- [67] Goldberg, K. I.; Goldman, A. S. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 620.
- [68] Davies, H. M. L.; Liao, K. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 347.
- [69] Li, Y.; Lei, M.; Gong, L. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 1016.
- [70] Cao, S.; Hong, W.; Ye, Z.; Gong, L. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 2377.

(Zhao, C.)