

光电催化苄位 C—H 键的位点和対映选择性氰化反应

李绍玉 吴 劼*

(台州学院医药化工学院 浙江台州 318000)

Photoelectrocatalytic Site- and Enantioselective Cyanation of Benzylic C—H Bonds

Li, Shaoyu Wu, Jie*

(School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou, Zhejiang 318000)

有机电化学和可见光催化为高效、可持续有机合成提供了变革性工具。光电催化通过两者优势的整合与互补,有望实现单一策略无法达到的合成目标,其经过几年的快速发展已逐步成为合成化学领域的一个新兴前沿方向^[1-2]。鉴于手性分子的重要性,光电不对称催化方法的开发无疑将极大提升分子光电催化的效用并推动该领域的进一步发展,但其面对的一个重要挑战是还没有任何策略可以精确控制手性产物形成过程的绝对立体化学。

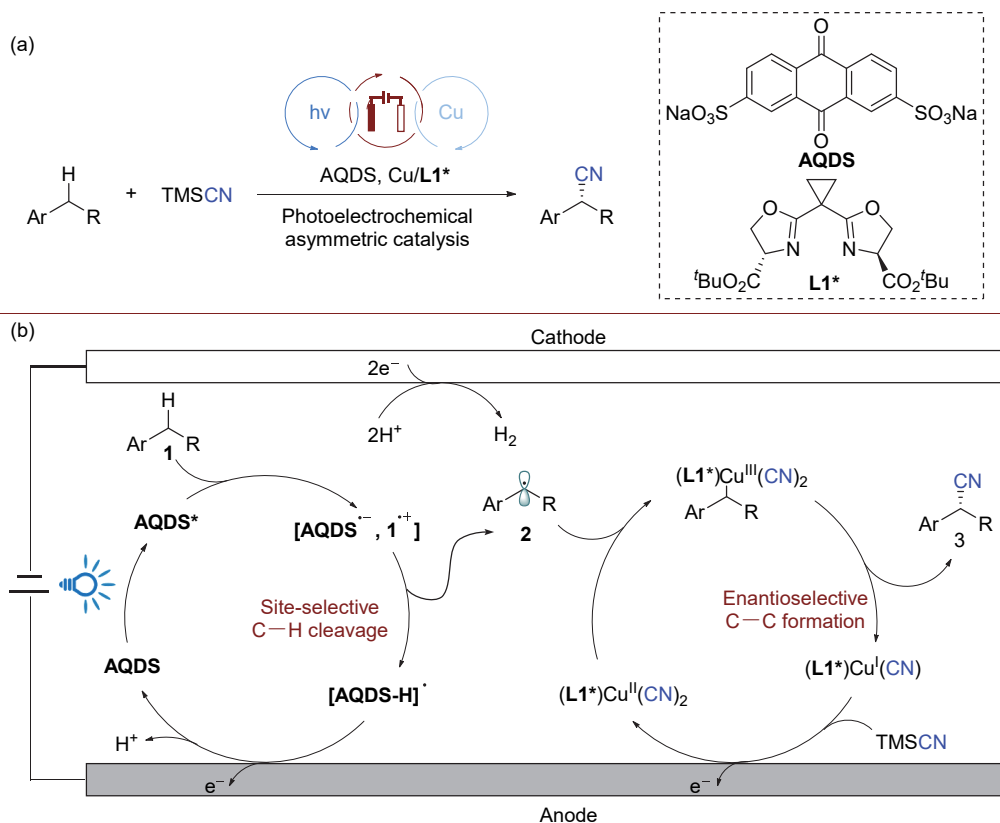
由于具有高原子经济性和过程经济性,对映选择性的 C(sp³)—H 键官能化作为最具有吸引力的手性分子构建策略得到了广泛关注。相比于经典的导向基团诱导的过渡金属催化的 C—H 活化,高活性的自由基历程为无导向基团的 C(sp³)—H 键官能化的发展提供了更加广阔的前景^[3-4]。虽然通过键的强度、极性和立体电子效应的差异可以实现氢原子转移(HAT)的选择性,但由于底物和氢原子攫取剂之间缺乏分子相互作用,要区分强度和立体环境相似的 C(sp³)—H 键仍然具有挑战性。此外,还需要区分反应物的 C(sp³)—H 键和产物的 C(sp³)—H 键,而这两者之间几乎相同。通过分子内反应或使用过量的 C(sp³)—H 反应物,可以基于 HAT 路径实现 C(sp³)—H 键官能化过程对映选择性的高效控制^[5-8]。值得一提的是,Stahl 和 Liu 等^[6]利用化学计量的 N-氟代双苯磺酰胺(NFSI)试剂和铜催化开创性地实现了苄位 C(sp³)—H 键的不对称氰化反应,这种通过 HAT 切断 C—H 键形成碳自由基中间体的策略已被扩展到对映选择性的苄位芳基化^[7]和炔基化^[8]。尽管如此,开发不受化学氧化剂影响且具有广泛官能团兼容性,尤其是可用

于结构复杂分子的 C(sp³)—H 键不对称官能化方法,仍是一项意义重大且极具挑战的科学任务。

厦门大学化学化工学院徐海超团队^[9]提出,通过分步电子/质子转移(非一步 HAT)进行高区域选择性 C—H 断裂,利用光电催化实现了苄位 C—H 键的高位点和対映选择性氰化反应(Scheme 1, a)。其设计的反应机制如 Scheme 1b 所示:光催化剂蒽醌-2,7-二磺酸钠(AQDS)在光照下跃迁到激发态 AQDS*,其与烷基苯 1 发生电子转移形成离子自由基对(AQDS^{•-}, 1^{•+});该离子型自由基物种经质子转移后产生半醌自由基(AQDS-H[•])和苄基自由基 2;之后自由基中间体 2 与手性铜络合物(L1*)Cu^{II}(CN)₂作用产生 Cu^{III}物种,其经过对映选择性的还原消除生成手性苯腈 3。还原后的催化剂(AQDS-H[•])和(L1*)Cu^I(CN)在阳极上分别氧化成 AQDS 和(L1*)Cu^{II}(CN)₂,从而结束两个催化循环。此外,(AQDS-H[•])还可以被(L1*)Cu^{II}(CN)₂氧化成 AQDS。

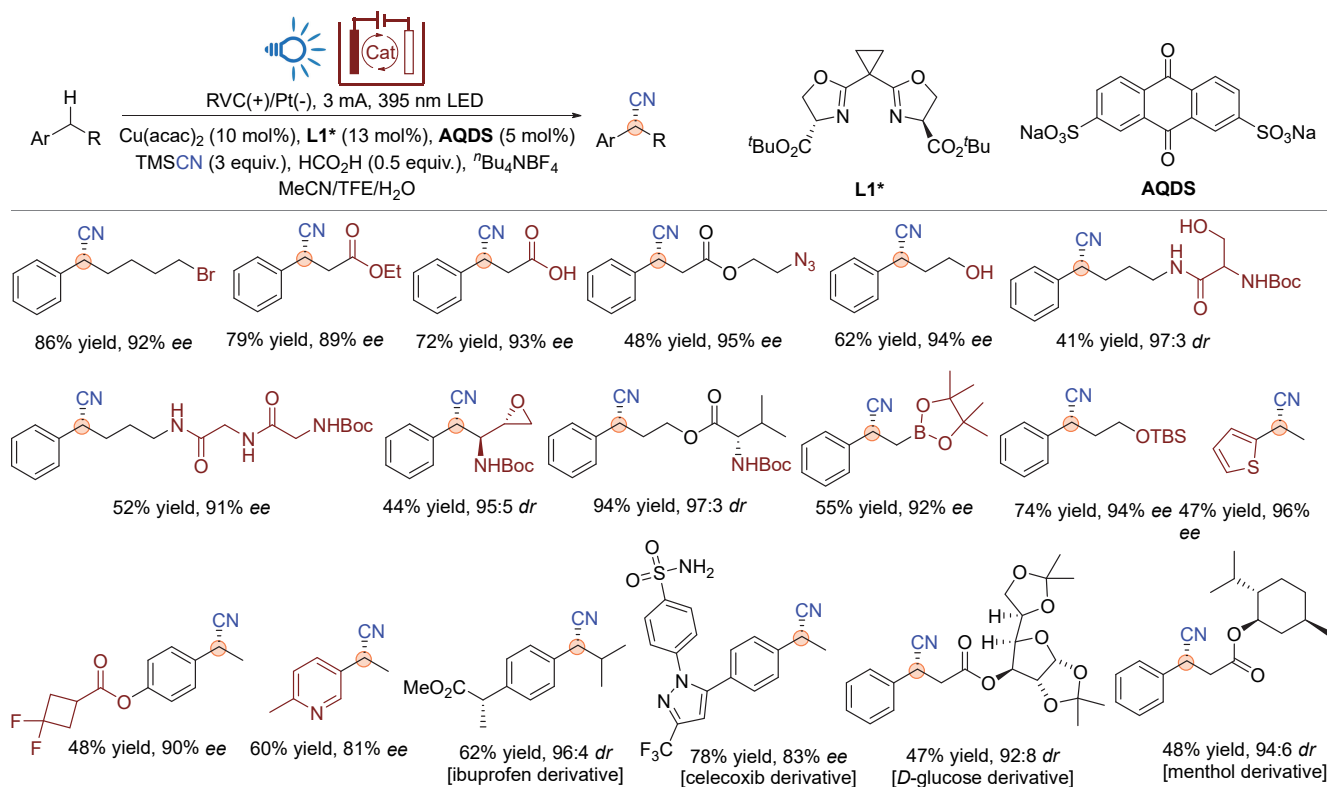
系统的条件考察表明,在缺少光、电或 AQDS 的情况下,该转化都不能进行;引入水、三氟乙醇(TFE)以及酸性添加剂可以调控苄基碳自由基形成的速率,从而与后续氰基化步骤相匹配,如 TFE 和甲酸有利于阴极 H₂ 的释放,改进 AQDS 的溶解度和还原电势,而过量的水会增加苄基自由基的二聚。在最优条件下的底物拓展表明,该光电催化系统底物适用性广,官能团兼容性强,区域和对映选择性高,不仅可以兼容烷基卤、羧基、叠氮、羟基、氨基和环氧等敏感结构,还能高效用于复杂天然产物和药物分子的后期修饰,反映出该方法学所具有的实用性和强大的生命力(Scheme 2)。

* Corresponding author. E-mail: jie_wu@fudan.edu.cn. Published online November 10, 2022.



图式 1 光电催化苄位 C—H 不对称氰化反应的设计

Scheme 1 Design of photoelectrocatalytic asymmetric cyanation of benzylic C—H bonds



图式 2 光电催化苄位 C—H 不对称氰化反应

Scheme 2 Photoelectrocatalytic asymmetric cyanation of benzylic C—H bonds

最后, 为了进一步理解反应的转化机制和规律, 作者进行了系统的测试与实验研究, 包括测定底物氧化电势和光催化剂激发态还原电势、捕获苄基自由基中间体、分析 Hammett 曲线、探究特殊底物断键规律以及测定动力学同位素效应等. 上述结果充分证明了作者实验设计的合理性, 也为进一步发展有机光电不对称催化提供了指引.

总之, 徐海超课题组基于长期的前期积累和对反应机制的深入理解与理性设计, 实现了首例有机光电不对称催化的不对称苄位 $C(sp^3)-H$ 氰化反应, 该转化过程不需要氧化试剂的参与并表现出了优异的实用性. 该工作实现了光电化学和不对称催化的完美结合, 为利用有机光电催化进行对映选择性控制提供了理论与实践基础, 对促进有机光电不对称催化的快速发展具有重要意义.

义.

References

- [1] Buglioni, L.; Raymenants, F.; Slattery, A.; Zondag, S. D. A.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2021**, *122*, 2752.
- [2] Barham, J. P.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11732.
- [3] Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692.
- [4] Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170.
- [5] Yang, C.-J.; Zhang, C.; Gu, Q.-S.; Fang, J.-H.; Su, X.-L.; Ye, L.; Sun, Y.; Tian, Y.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 539.
- [6] Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. *Science* **2016**, *353*, 1014.
- [7] Zhang, W.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6425.
- [8] Fu, L.; Zhang, Z.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12493.
- [9] Cai, C.-Y.; Lai, X.-L.; Wang, Y.; Hu, H.-H.; Song, J.; Yang, Y.; Wang, C.; Xu, H.-C. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 943.

(Zhao, C.)