

光氧化还原/铜协同催化环氧自由基阴离子的不对称交叉偶联反应

刘 政 黄华文*

(湘潭大学化学学院 湖南湘潭 411105)

Asymmetric Cross-Coupling of Epoxide Radical Anions Catalyzed by Copper Metal Photoredox

Liu, Zheng Huang, Huawen*

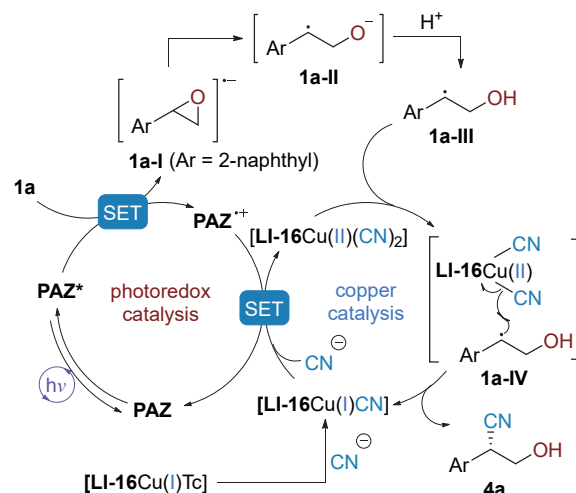
(College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan, Hunan 411105)

环氧化物是一类重要的有机合成砌块,其传统活化模式依赖亲核开环或过渡金属催化(如 Pd、Ni 催化)的双电子过程^[1]。尽管钛催化自由基开环策略已实现这类化合物的氢化及环化反应,但这些体系需要使用化学计量的还原剂(Zn/Mn)或预活化步骤(如碘代醇转化),限制了底物普适性和对映选择性控制^[2]。环氧化物自由基阴离子兼具未成对电子与负电荷,可经单电子转移(SET)还原产生,这类高反应活性中间体的传统方法的产生方法需要使用溶解金属、电解,易引发过度还原或副反应^[3],不对称转化更是空白。

近日,华中师范大学化学学院陈加荣和肖文精团队创新性地提出光氧化还原/铜金属协同催化方法来实现环氧化物的单电子还原策略,首次实现了环氧化物自由基阴离子的可控生成与对映选择性交叉偶联。该策略实现了高度区域、化学和对映体选择性的氢氰化和氢炔基化反应,从而为环氧自由基阴离子参与的对映体选择性化学多样化转化提供了通用解决方案^[4]。

基于控制实验和理论计算结果,作者提出了一种光氧化还原/铜金属协同催化环氧自由基阴离子的不对称交叉偶联的反应机理。如 Scheme 1 所示,作者以氢氰化为例提出了一个可能的机理解释。首先,光催化剂 PAZ 在紫外光的照射下,产生具有高度还原催化活性的激发态光催化剂 PAZ*。然后,激发态 PAZ* 与环氧化物 1a 发生 SET 过程产生环氧化物自由基阴离子 1a-I。随后,环氧化物自由基阴离子 1a-I 的开环作用形成“荷基异位”环氧自由基阴离子 1a-II,同时形成氧化态[PAZ]⁺。中间体 1a-II 容易被质子化,从而形成亲核苄基自由基 1a-III 中间体。此时,1a-III 已准备好参与铜催化的自由基交叉偶联反应。同时,LI-16/Cu(I)/Tc 复合物在原位形

成,并很容易与 TMSCN 进行配体交换,生成 LI-16/Cu(I)/CN 三元复合物。随后氧化态光催化剂[PAZ]⁺通过另一个 SET 过程进一步氧化该复合物,再捕获额外的氰基阴离子后形成 LI-16/Cu(II)/(CN)₂ 复合物。这一步骤伴随着基态光催化剂 PAZ 的再生,从而完成光氧化还原催化循环。最终,LI-16/Cu(II)/(CN)₂ 复合物通过外球配体转移途径与亲核性苄基自由基发生不对称交叉偶联,形成主要对映体(R)-4a。



图式 1 光氧化还原/铜金属协同催化的不对称交叉偶联反应
Scheme 1 Asymmetric cross-coupling reaction via dual photoredox/copper catalysis

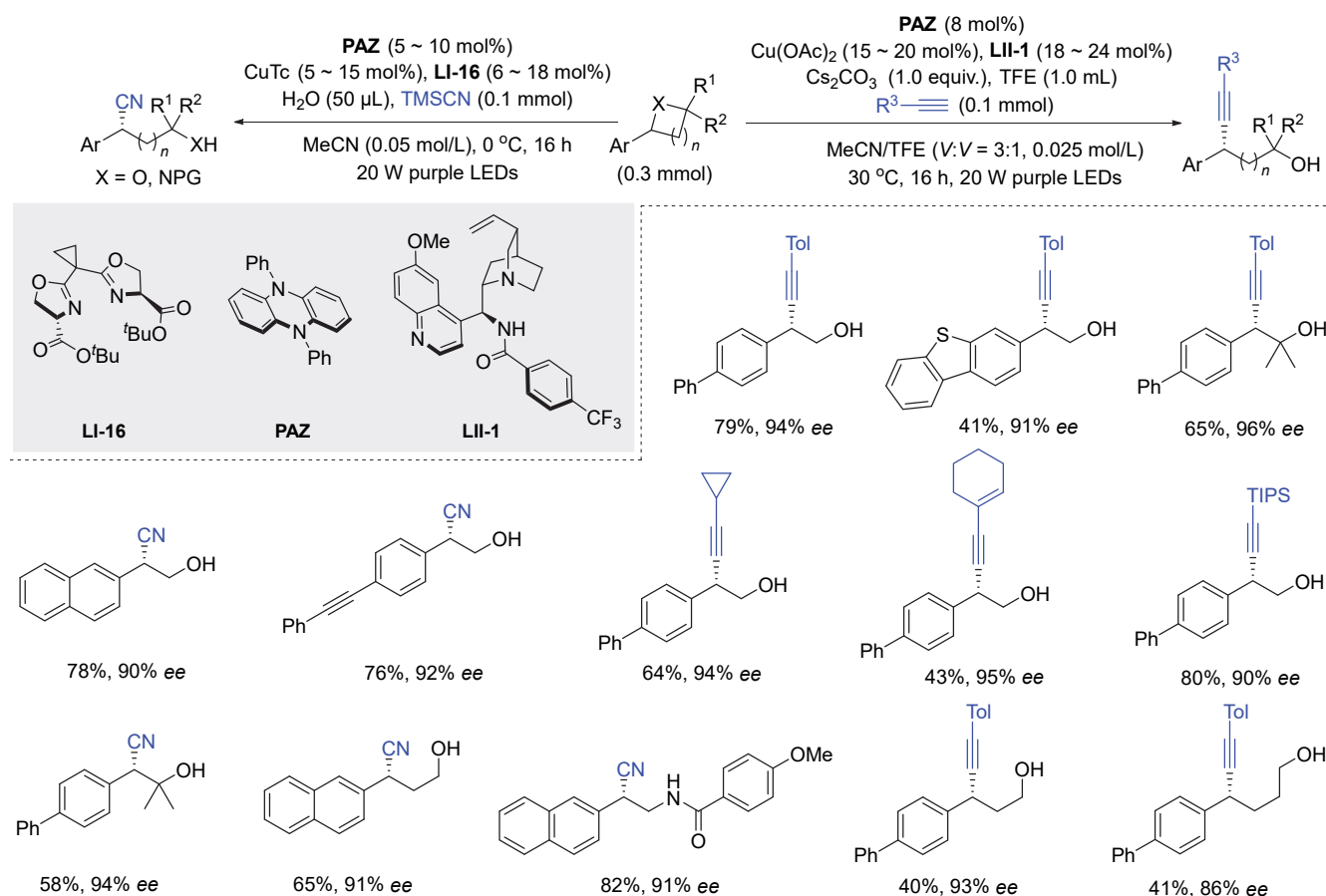
该策略展现出优异的底物兼容性(Scheme 2)。含萘环、苯并呋喃、噻吩等芳基/杂芳基取代的环氧化物,以及具有挑战性的内烯氧化物,均能顺利转化,以良好的收率获得 β-氰醇产物,同时也能保持优异的对映选择

* Corresponding author. E-mail: hwhuang@xtu.edu.cn. Published online June 16, 2025.

性。在氢炔化反应中,除了对各类环氧化物具有良好的适用性以外,反应对于末端炔的底物范围也有优异的表现,各种芳基炔以及具有较大位阻的支链或环状烷基链的烷基炔,如苄基、环烯烃、缩醛、酯、呋啉和二茂铁基等,都有效地适应该催化体系。值得注意的是,该催化系统还可以兼容各种各样的含氧和含氮杂环作为自由基阴离子前体,例如,各种芳基氧杂环丁烷、四氢呋喃以及氮杂环丙烷都能顺利地进行不对称自由基氢氰

化或氢炔化反应。

综上所述,此项工作突破了环氧化物活化的传统模式,首创光诱导外球单电子转移直接生成自由基阴离子的催化机制,解决了这类高活性中间体合成转化中对映选择性控制难题。所发展的氢氰化/氢炔基化反应为手性 β -氰醇、高炔丙醇等分子砌块提供了模块化合成平台,更为富含 $C(sp^3)$ 杂化碳的功能分子精准构筑提供了新的思路。



图式 2 铜金属光氧化还原协同催化的不对称交叉偶联代表性产物举例

Scheme 2 Representative examples of asymmetric cross-coupling via dual photoredox/copper catalysis

References

- [1] (a) Xu, L.; Wu, A.; Yu, F.; Lia, H.; He, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2024**, *44*, 3091 (in Chinese).
(许立锋, 武安国, 于芳羽, 李红茹, 何良年, 有机化学, **2024**, *44*, 3091.)
(b) Magnus, A.; Bertilsson, S. K.; Andersson, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 223.
(c) Huang, C.-Y.; Doyle, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153.
- [2] (a) Lau, S. H.; Borden, M. A.; Steiman, T. J.; Wang, L. S.; Parasram, M.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 15873.
(b) Gansäuer, A.; Blum, H.; Pierobon, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849.
- [3] (a) Wang, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 5307.
(b) Wang, Y.; Tang, S.; Yang, G.; Wang, S.; Ma, D.; Qiu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207746.
(c) Huang, C.; Ma, W.; Zheng, X.; Xu, M.; Qi, X.; Lu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1389.
- [4] Teng, F.; Li, Z.-Q.; Mao, Z.-C.; Zhang, Z.-H.; Jiang, M.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 19400.

(Cheng, F.)