

## 光诱导铜催化不对称的 C—O 交叉偶联反应

周 焕 刘心元\*

(南方科技大学化学系 广东深圳 518055)

## Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric C—O Cross-Coupling

Zhou, Huan Liu, Xin-Yuan\*

(Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

碳-杂键的构建是有机合成中非常重要的一个研究内容,这主要是因为很多有机分子的功能来源于其含有的杂原子<sup>[1-2]</sup>.随着自由基化学和过渡金属催化的快速发展,自由基参与的交叉偶联反应为构建各种碳-杂键提供了非常高效的途径<sup>[3-5]</sup>.近年来,有机化学家基于此开发了一系列实用的合成方法来进行不对称 C—N 键的构建<sup>[6]</sup>,然而有关自由基参与的不对称 C—O 键交叉偶联反应的报道则相对较少.

相比于贵金属钯、铑、铑催化体系,铜催化的不对称烯丙基化反应无疑是合成光学纯的烯丙基类化合物更为廉价易得、高效的方法.在之前的报道中,体系中的 $[\delta+\pi]$ -烯丙基铜(III)和 $\pi$ -烯丙基铜中间体大多是通过离子型机理产生<sup>[7]</sup>.这一般需要使用较为活泼的有机金属试剂和预官能化的烯丙基类底物,不仅限制了底物的适用范围,也使得实现不对称碳-杂键的构建极具挑战性.1,3-二烯炔是一种廉价易得的重要化工原料.发展铜催化自由基参与的1,3-二烯炔的不对称双官能团化反应可以高效合成手性烯丙基化合物<sup>[8]</sup>.

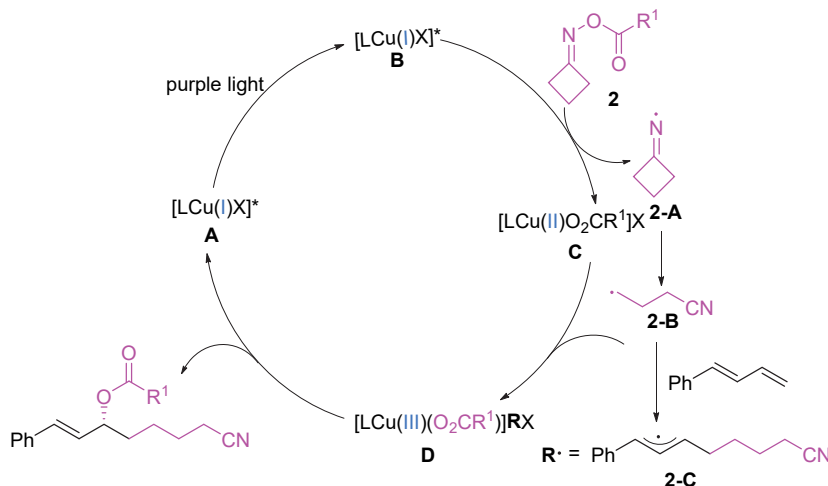
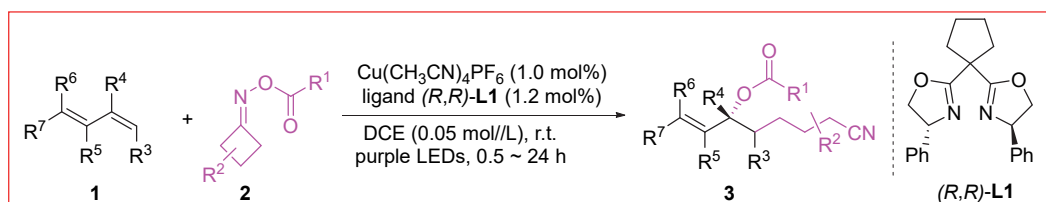
近日,华中师范大学化学学院肖文精/陈加荣<sup>[9]</sup>团队利用 1.0 mol% 的  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  作为催化剂, 1.2 mol% 的双噁啉 **L1** 作为手性配体,在紫光的照射下,以较高收率、高对映选择性(>75 个例子,高达 95% *ee*)地实现了环酮脲酯与 1,3-二烯的不对称 C—O 交叉偶联反应(Scheme 1),从而合成了一系列结构多样的手性烯丙基酯类化合物<sup>[9]</sup>.该反应的主要优势在于:(1)手性铜络合物作为双功能催化剂,一方面作为光催化剂来还原酮脲酯产生羧烷基自由基,无需额外添加光催化剂,另一方面也是 C—O 交叉偶联不对称诱导的来源;(2)酮脲酯作为双功能试剂,既是自由基前体,也是 O-亲核试剂源.

该反应对多种官能团具有良好的兼容性,底物范围较广,各种含芳基、杂芳基、烷基的四元环酮脲酯以及 1-芳基、杂芳基和多取代 1,3-二烯均可以以中等到良好的收率及较好的对映选择性获得目标产物.值得注意的是,较为惰性的链状烷基二烯也适用于该反应,但是产率和 *ee* 相对较低.各种天然产物和药物衍生的环酮脲酯及 1,3-二烯类化合物也能够很好地参与反应,显示了该反应潜在的应用价值.此外,研究人员还实现了光诱导铜催化 2-苯乙炔基环戊酮脲酯类化合物的开环不对称 C—O 偶联反应,该体系经历了类似的 $\pi$ -烯丙基铜中间体.

一系列机理实验和理论计算表明,在紫光的照射下,基态的手性铜络合物 **A** 跃迁至激发态 **B**,环酮脲酯 **2** 被铜络合物 **B** 单电子还原生成亚胺氮自由基 **2-A** 和羧酸阴离子;羧酸阴离子作为亲核试剂与  $\text{Cu}(\text{II})$  络合物形成中间体 **C**;此外,亚胺氮自由基通过 $\beta$ -C 键断裂快速生成羧烷基自由基中间体 **2-B**,**2-B** 和 1,3-二烯进行自由基加成生成 $\pi$ -烯丙基中间体 **2-C**;**2-C** 和二价铜络合物 **C** 形成三价铜络合物 **D**;最后 **D** 发生还原消除得到羧烷基手性烯丙基酯产物,并使得一价铜络合物 **A** 再生,完成催化循环(Scheme 1).

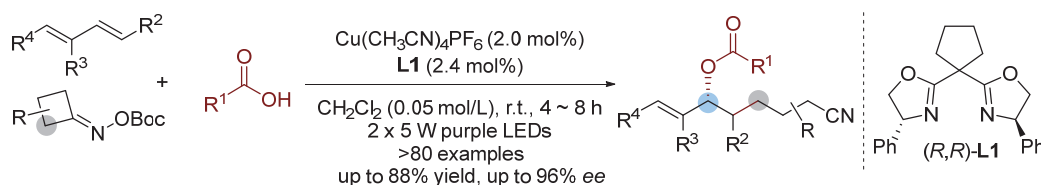
此外,该团队利用相似的策略成功开发了可见光驱动铜催化的 1,3-二烯、环酮脲酯和羧酸的三组分自由基碳氧偶联反应(Scheme 2),实现了一系列结构多样、多取代的手性烯丙基酯类化合物的模块化合成<sup>[10]</sup>.值得注意的是, **Boc** 保护基的使用也避免了酮脲酯离去基团发生竞争性的偶联反应.该反应具有条件温和、操作简单且氧化还原中性等特点,在底物适用范围方面展现出优异的普适性和官能团兼容性(>80 个例子,高达 96% *ee*).

\* Corresponding author. E-mail: liuxy3@sustech.edu.cn. Published online October 8, 2021.



图式 1 光诱导铜催化自由基不对称碳氧偶联反应

Scheme 1 Photoinduced copper-catalyzed asymmetric C—O cross-coupling



- dual roles of copper in photochemistry & coupling
- readily availability of each reaction component
- redox-neutral conditions & wide substrate scope
- high yields & excellent regio- and enantioselectivity

图式 2 光诱导铜催化 1,3-二烯参与的不对称三组分碳氧偶联反应

Scheme 2 Photoinduced copper-catalyzed asymmetric three-component coupling involving 1,3-dienes

这个反应也为发展催化不对称的 Kharasch-Sosnovsky-类反应提供了新的策略。

综上, 华中师范大学化学学院肖文精/陈加荣团队以手性铜络合物为双功能催化剂, 环酮肟酯为双功能试剂, 高原子经济性、高立体选择性及区域选择性地实现了自由基参与的不对称 C—O 交叉偶联反应, 合成了一系列手性烯丙基酯类化合物。该反应原料廉价易得, 操作简单, 条件温和, 底物官能团兼容性及应用范围较广。同时, 该团队把该催化体系进一步拓展到了多组分碳氧偶联反应。这些研究也为经自由基途径形成  $\pi$ -烯丙基铜络合物提供了一条新的途径。这类中间体有望应用于其他类型的亲核反应。

## References

- [1] Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
- [2] Bostrom, J.; Brown, D. G.; Young, R. J.; Keseru, G. M. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2018**, *17*, 709.
- [3] Choi, J.; Fu, G. C. *Science* **2017**, *356*, 1265.
- [4] Bhunia, S.; Pawar, G. G.; Kumar, S. V.; Jiang, Y.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16136.
- [5] Cheng, L.-J.; Mankad, N. P. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8036.
- [6] Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, *351*, 681.
- [7] Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339.
- [8] Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 4085.
- [9] Chen, J.; Liang, Y. J.; Wang, P. Z.; Li, G. Q.; Zhang, B.; Qian, H.; Huan, X. D.; Guan, W.; Xiao, W. J.; Chen, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13382.
- [10] Wang, P.-Z.; Wu, X.; Cheng, Y.; Jiang, M.; Xiao, W. J.; Chen, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956.

(Zhao, C.)