可见光照射下卤键引发的多氟烷基溴化物与邻二芳基异腈的自由基型插入反应

孙晓阳^a 王文敏^b 马晶^{*,b} 俞寿云^{*,a}

(^a 南京大学化学化工学院 生命分析化学国家重点实验室 南京 210023)

(^b 南京大学化学化工学院 理论与计算化学研究所 南京 210023)

摘要 报道了一种由卤键引发的自由基型双异腈插入反应. 多氟烷基溴化物作为卤键的给体, 有机碱作为卤键的受体. 在可见光照射下, 卤键复合物发生单电子转移过程生成多氟烷基自由基, 被邻二芳基异腈捕获生成 2-多氟烷基化喹喔啉衍生物. 该反应在室温条件下进行, 产率高, 底物适用性广. 反应的自由基属性可以通过 EPR 实验验证. 2-多氟烷基化喹喔啉衍生物中 3-位氢源可以通过氘代实验确定, 实验显示氢源来自于有机碱和溶剂, 而且溶剂是最主要的氢源.

关键词 卤键; 可见光; 异腈; 氟烷基化; 喹喔啉; 自由基

Halogen-Bond-Promoted Radical Isocyanide Insertion of *o*-Diisocyanoarenes with Perfluoroalkyl Bromides under Visible Light Irradiation

Sun, Xiaoyang^a Wang, Wenmin^b Ma, Jing^{*,b} Yu, Shouyun^{*,a}

(^a State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023)

(^b Institute of Theoretical and Computational Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023)

Abstract A halogen-bond-promoted double radical isocyanide insertion of *o*-diisocyanoarenes with perfluoroalkyl bromides is reported, in which perfluoroalkyl bromides as halogen bond donors and organic bases as halogen bond acceptors. Fluoroalkyl radicals can be generated by a visible-light-induced single electron transfer (SET) process. Fluoroalkyl radicals are trapped by *o*-diisocyanoarenes to give 2-fluoroalkylated quinoxaline derivatives. These reactions could be carried out under mild conditions with good chemical yields and broad substrate scope. A broad range of fluoroalkyl bromides with different functionalities could undergo this reaction to give the corresponding quinoxaline derivatives in good yields. A variety of *o*-diisocyanides could be fluoroalkylated to give quinoxalines under our established conditions. The radical nature of this reaction was confirmed by electron paramagnetic resonance (EPR) experiments using *tert*-butyl- α -phenylnitron (PBN) as a spin trap. When PBN was introduced into the reaction mixture, a spectrum signal attributed to the spin adduct C₈F₁₇-PBN appeared as a triplet of doublets. Without light and amine, almost no signal was observed. These phenomena strongly suggested that the perfluoroalkyl radical was the key intermediate and the generation of the intermediate heavily relied on the presence of light and amine. A series of deuteration experiments were performed and these results suggested that both the amine and solvent could serve as the hydrogen source and solvent was the major source.

Keywords halogen bond; visible light; isocyanide; fluoroalkylation; quinoxaline; radical

1 引言

卤键(Halogen bond, 缩写为 XB)是一种广泛存在于卤素原子和路易斯碱(Lewis base, 缩写为 LB)之间非共价键相互作用^[1]. 其模型如图 1 所示, RX 为卤键的给体, X 为卤素原子(如 Cl, Br, I), R 为与卤素相连的缺电性基团; 路易斯碱扮演卤键受体的角色, 一般至少含有一对孤对电子. 与另外一种常见的非共价键相互作用——氢

图 1 卤键的介绍
Figure 1 Introduction of halogen bond

* E-mail: yushouyun@nju.edu.cn (S. Y.); majing@nju.edu.cn (J. M.). Tel.: 86+25-89684717

Received September 7, 2016; published September 26, 2016.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21672098, 21472084, 21273102).

项目受国家自然科学基金面上项目资助(Nos. 21672098, 21472084, 21273102).

键^[2]相比, 卤键具有特有的优势^[3]: (1)高度的方向性; (2)相较于氢原子, 卤素原子体积更大且更容易极化; (3) R 基团常常为多氟基团, 导致溶解性发生很大改变. 从 20 世纪 90 年代开始, 卤键已被广泛应用于晶体工程^[4], 超分子化学^[1a~1d,5]和药物设计^[6]等方面. 但相较于氢键在非共价键催化中的重要作用, 卤键复合物作为关键中间体很少被应用于有机合成中^[7].

我们课题组一直致力于非共价键相互作用在有机合成中的应用^[8]. 最近, 我们报道了一例新颖高效的卤键促进的自由基型双异腈插入反应构建 2-碘-3-多氟烷基喹啉衍生物^[8c]. 在该反应中, 多氟烷基碘化物作为卤键的给体, 有机碱作为卤键的受体, 形成卤键复合物. 可见光促进的卤键复合物的单电子转移过程可以生成多氟烷基自由基, 并被邻二芳基异腈捕获^[9], 发生两次异腈插入和碘原子转移反应, 最后生成 2-碘-3-多氟烷基喹啉衍生物, 反应过程如图 2 所示. 由于多氟烷基溴化物也可以与路易斯碱形成卤键复合物^[1], 并受这一工作的启发, 我们希望进一步研究是否可以用多氟烷基溴化物取代多氟烷基碘化物作为卤键的给体来合成结构多样的 2-溴-3-多氟烷基喹啉衍生物.

图 2 反应设计

Figure 2 Reaction design

2 结果与讨论

2.1 反应条件的筛选

我们选用邻二芳基异腈 **1a** 和多氟烷基溴化物 $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (**2a**)作为模板反应底物, 乙腈为反应溶剂, 有机碱 $n\text{-Bu}_3\text{N}$ 为卤键受体, 反应液在蓝色 LED 灯照射下反应 24 h. 出人意料的是, 我们并未得到溴代喹啉衍生物, 而是以 20% 收率得到 3-位是氢原子的喹啉衍生物 **3a** (Entry 1). 为了进一步提高反应收率, 我们对溶剂进行了筛选, 发现乙醚是最佳的反应溶剂, 可以以 70% 的收率得到反应产物 **3a** (Entries 2~7). 随后对卤键的受体进行了筛选, 发现 DIPEA 效果最优 (74% 收率) (Entries 8~10). 对照实验表明有机碱和可见光照都是反应必不可少的 (Entries 11~12), 没有有机碱或者光照反应都不能发生.

表 1 反应条件筛选^a

Table 1 Reaction condition optimization

Entry	Organic base	Solvent	Yield ^b /%
1	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	CH_3CN	20
2	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	CH_3OH	20
3	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	DMSO	25
4	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	DMF	32
5	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	DCM	38
6	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	THF	68
7	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	Et_2O	70
8	DEA	Et_2O	trace
9	TEA	Et_2O	45
10	DIPEA	Et_2O	74
11	none	Et_2O	0
12 ^c	DIPEA	Et_2O	0

^a Reaction conditions: a solution of **1a** (0.10 mmol), **2a** (0.20 mmol) and base (0.30 mmol) in solvent (2.0 mL) was irradiated by blue LED strips for 24 h.

^b Isolated yields. ^c No irradiation.

2.2 底物适用范围

通过对反应溶剂和有机碱的筛选和反应条件的优化, 我们确定了最佳的反应条件. 接着我们考察在此条件下邻二芳香异腈以及多氟烷基溴化物的普适性, 结果列于表 2 中.

从表 2 的数据可以看出, 该反应对于一系列不同的多氟烷基溴化物有很好的适用性 (**3a~3h**). 总体而言, 无论是一氟, 二氟, 还是全氟烷基衍生的溴化物, 均可以取得中等到较高的产率 (56%~83%) 得到 2-多氟烷基喹啉衍生物. 对于芳杂环衍生的多氟烷基溴化物, 反应也可以很好地进行转化, 产率令人满意 (**3i~3j**). 随后对邻二芳香异腈进行了拓展 (**3k~3r**), 发现无论芳香环上是吸电子基团还是中性基团, 或者含有多个取代基团, 反应均可以很顺利地发生, 得到较高产率的理想产物. 喹啉衍生物 **3m'** 和 **3n** 的结构由单晶衍射确证^[10].

2.3 电子顺磁共振(EPR)实验

完成反应底物适用性考察后, 我们对反应的机理进行了初步探索. 首先我们验证了反应是通过自由基机制进行, 我们利用自由基捕获剂 PBN (**4**)做了一系列 EPR 实验, 具体如图 3 所示^[11]. 将 PBN 加入反应体系中, 自由基捕获产物 $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et-PBN}$ (**5**) 在 EPR 谱图上显示出三组双峰的信号^[12], 这个现象支持该反应是通过单电

表 2 2-氟烷基化喹啉底物适用性^{a,b}

Table 2 Scope of 2-fluoroalkylated quinoxalines

^a Reaction conditions: a solution of **1** (0.20 mmol), **2** (0.40 mmol), and DIPEA (0.60 mmol) in dry Et₂O (4.0 mL) was irradiated by blue LED strips for 24 h.

^b Isolated yields. ^c 0.10 mmol scale. ^d THF was used instead of Et₂O.

子转移的自由基机制进行的。没有有机碱和光照, EPR 谱图基本无信号产生, 进一步证明了有机碱和光照对产生自由基物种是必不可少的。不加邻二异腈, 也会产生相对较弱的自由基捕获产物 **5** 的信号。

图 3 EPR 实验

Figure 3 EPR experiments

(I) PBN in DMF; (II) a solution of **1a**, **2a**, and PBN in DMF after irradiation with blue LEDs for 1 h; (III) a solution of **1a**, **2a**, DIPEA, and PBN in DMF without irradiation; (IV) a solution of **1a**, **2a**, DIPEA, and PBN in DMF after irradiation with blue LEDs for 1 h; (V) a solution of **2a**, DIPEA, and PBN in DMF after irradiation with blue LEDs for 1 h

2.4 产物氢原子来源的确定

为了探索产物中氢原子的来源, 我们做了一系列氘代实验, 具体如图 4 所示。当使用正常的 *n*-Bu₃N 作为有机碱和正常的 THF 作为溶剂, 模板反应可以以 68% 收率得到正常的产物 **3a**。若使用全氘代的 *d*₂₇-*n*-Bu₃N 取代正常的 *n*-Bu₃N 作为有机碱时, 反应产率为 61%, 16% 的产物被氘代。当使用氘代的 *d*₈-THF 代替正常的 THF 作为溶剂, 49% 的产物被氘代。当有机碱和溶剂都被氘代时, 得到的产物也基本都被氘代。这些现象说明有机碱和溶剂都可以作为氢源, 而且溶剂是最主要的氢源。

Condition A: *n*-Bu₃N, THF yield: 68%
Condition B: *d*₂₇-*n*-Bu₃N, THF yield: 61%, D/H = 0.16/0.84
Condition C: *n*-Bu₃N, *d*₈-THF yield: 43%, D/H = 0.49/0.51
Condition D: *d*₂₇-*n*-Bu₃N, *d*₈-THF yield: 37%, D/H = 0.96/0.04

图 4 氘代实验

Figure 4 Deuteration experiments

2.5 反应机理的推测

在以上的对照实验和已有文献的基础上^[8c,9], 我们推测了该反应可能的机理。如图 5 所示, 多氟烷基溴化物和有机碱形成卤键复合物 **A**(复合物的填色等值面图见 Supporting information), 该复合物在可见光照射下被激发, 并发生单电子转移生成多氟烷基自由基 R_f•, 三

图5 推测机理

Figure 5 Proposed mechanism

级胺正离子自由基和溴负离子。自由基 $\text{R}_f^\bullet$ 被邻二芳基异腈 **1a** 捕获生成自由基中间体 **C**，接着环化生成自由基中间体 **D**。中间体 **D** 从溶剂或者有机碱中攫取氢原子生成最终喹啉产物 **3a**。

3 结论

发展了一例卤键促进的自由基型双异腈插入反应构建 2-多氟烷基化喹啉衍生物的方法。多氟烷基溴化物作为卤键给体，有机碱作为卤键受体，通过可见光引发的单电子过程生成多氟烷基自由基，随后被邻二芳基异腈捕获生成一系列 2-多氟烷基化喹啉衍生物。该反应条件温和，可在室温条件下进行，产率高，底物适用性广。

References

- [1] For some reviews on halogen bonds: (a) Metrangolo, P.; Resnati, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2511. (b) Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386. (c) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114. (d) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G.; Sansotera, M.; Terraneo, G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3772. (e) Fourmigué, M. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2009**, *13*, 36. (f) Legon, A. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 7736. (g) Lu, Y.; Wang, Y.; Zhu, W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4543. (h) Erdelyi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3547. (i) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2478. For some examples on halogen bonds: (j) Zhang, X.; Zeng, Y.; Li, X.; Meng, L.; Zheng, S. *Acta Chim. Sinica* **2009**, *67*, 593. (张雪英, 曾艳丽, 李晓艳, 孟令鹏, 郑世钧, 化学学报, **2009**, *67*, 593.) (k) Zeng, Y.; Ji, L.; Zheng, S.; Meng, L. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 1874. (曾艳丽, 吉丽婷, 郑世钧, 孟令鹏, 化学学报, **2011**, *69*, 1874.) (l) Fu, Y.; Xiang, Z.; Zhou, J.; Wu, X.; Li, Y.; Jiao, Y. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1847. (付昱, 向子龙, 周军, 吴欣蔚, 李妍, 焦永华, 化学学报, **2012**, *70*, 1847.)
- [2] (a) Pimentel, G. C.; McClellan, A. L. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1971**, *22*, 347. (b) Emsley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 91. (c) Aakeroy, C. B.; Seddon, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 397. (d) Perrin, C. L.; Nielson, J. B. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1997**, *48*, 511. (e) Alkorta, I.; Elguero, J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 163. (f) Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382. (g) Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48. (h) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. (i) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516. (j) Nishio, M.; Umezawa, Y.; Honda, K.; Tsuboyama, S.; Suezawa, H. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 1757. (k) Hunt, P. A.; Ashworth, C. R.; Matthews, R. P. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1257.
- [3] (a) Beale, T. M.; Chudzinski, M. G.; Sarwar, M. G.; Taylor, M. S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667. (b) Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711.
- [4] (a) Mukherjee, A.; Tothadi, S.; Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2514. (b) Berger, G.; Soubhye, J.; Meyer, F. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3559.
- [5] (a) Priimagi, A.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2686. (b) Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mullaney, B. R.; Beer, P. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118.
- [6] (a) Caronna, T.; Liantonio, R.; Logothetis, T. A.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4500. (b) Nguyen, H. L.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Legon, A. C.; Bruce, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16. (c) Cariati, E.; Forni, A.; Biella, S.; Metrangolo, P.; Meyer, F.; Resnati, G.; Righetto, S.; Tordin, E.; Ugo, R. *Chem. Commun.* **2007**, 2590. (d) Lu, Y.; Shi, T.; Wang, Y.; Yang, H.; Yan, X.; Luo, X.; Jiang, H.; Zhu, W. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2854. (e) Lu, Y.; Liu, Y.; Xu, Z.; Li, H.; Liu, H.; Zhu, W. *Expert Opin. Drug Dis.* **2012**, *7*, 375. (f) Xu, Z.; Yang, Z.; Liu, Y.; Lu, Y.; Chen, K.; Zhu, W. *J. Med. Chem.* **2014**, *54*, 69.
- [7] (a) Bruckmann, A.; Pena, M. A.; Bolm, C. *Synlett* **2008**, 900. (b) Bew, S. P.; Fairhurst, S. A.; Hughes, D. L.; Legentil, L.; Liddle, J.; Pesce, P.; Nigudkar, S.; Wilson, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4552. (c) Dordonne, S.; Crousse, B.; Bonnet-Delpont, D.; Legros, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5855. (d) Walter, S. M.; Kniep, F.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187. (e) Kniep, F.; Jungbauer, S. H.; Zhang, Q.; Walter, S. M.; Schindler, S.; Schnapperelle, I.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028. (f) Castelli, R.; Schindler, S.; Walter, S. M.; Kniep, F.; Overkleeft, H. S.; Van der Marel, G. A.; Huber, S. M.; Codée, J. D. C. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 2095. (g) He, W.; Ge, Y.-C.; Tan, C.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3244. (h) Jungbauer, S. H.; Walter, S. M.; Schindler, S.; Rout, L.; Kniep, F.; Huber, S. M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6281. (i) Jungbauer, S. H.; Huber, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12110. (j) Saito, M.; Tsuji, N.; Kobayashi, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3000. (k) Sladojevich, F.; McNeill, E.; Börgel, J.; Zheng, S.-L.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3712. (l) Takeda, Y.; Hisakuni, D.; Lin, C.-H.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 318. For a comprehensive review, see: (m) Bulfield, D.; Huber, S. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *41*, 14434.
- [8] (a) Cheng, Y.; Yuan, X.; Ma, J.; Yu, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8355. (b) Cheng, Y.; Yu, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2962. (c) Sun, X.; Wang, W.; Li, Y.; Ma, J.; Yu, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4638.
- [9] Leifert, D.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11660.
- [10] The X-ray crystallographic coordinates for structures reported in this Article have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), under deposition numbers 1476520 (**3m'**) and 1476521 (**3n**). These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [11] (a) Janzen, E. G.; Blackburn, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5909. (b) Haire, L. D.; Krygsmann, P. H.; Janzen, E. G.; Oehler, U. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4535. (c) Rehorek, D. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 341. (d) Zhang, C.-P.; Wang, H.; Klein, A.; Biewer, C.; Stimat, K.; Yamaguchi, Y.; Xu, L.; Gomez-Benitez, V.; Vicio, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8141.
- [12] Julià, L.; Bosch, M. P.; Rodriguez, S.; Guerrero, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5098.

(Zhao, X.)