光催化氧化还原体系中硝酮与芳香叔胺的自由基偶联反应

刘玉成 郑啸* 黄培强*

(厦门大学化学化工学院化学系 福建省化学生物学重点实验室 厦门 361005)

摘要 通过氮 α -位碳自由基构造氮 α -位碳-碳键是合成含氮有机化合物的重要方法。近期,利用可见光催化氧化芳香叔胺—氮 α -位去质子化形成氮 α -位碳自由基的原理发展了一系列新颖的自由基加成(偶联)反应,成为氮 α -位碳自由基化学发展的重要方向。本文应用 Ir-催化剂,实现了光催化氧化还原体系中硝酮与芳香叔胺的自由基偶联反应,高效地合成 β -氨基羟胺化合物。该反应条件温和、操作简单,具有较高的原子经济性,且对于各种链状、环状以及手性硝酮都具有良好的适用性,产物可方便地转化为重要的邻二胺化合物。

关键词 氮 α -位碳自由基; 光催化氧化还原; 偶联反应; 芳香叔胺; 硝酮

Photoredox Catalysis for the Coupling Reaction of Nitrones with Aromatic Tertiary Amines

Liu, Yu-Cheng Zheng, Xiao* Huang, Pei-Qiang*

(Department of Chemistry, Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005, China)

Abstract Carbon-carbon bond formation at α -amino carbon based on α -aminoalkyl radicals is an essential transformation in the synthesis of nitrogen-containing compounds. Recently, some novel photoredox catalytic protocols for this goal have been developed, in which α -aminoalkyl radicals were generated from a sequential oxidation/ α -deprotonation of aromatic tertiary amines. Inspired by these studies and based on our previous works, we have developed the cross-coupling reaction of nitrones with aromatic tertiary amines via visible light photoredox catalysis. This method features a radical addition of α -aminoalkyl radicals to nitrones with advantages of simple operation, mild conditions, atom economy, a broad scope of nitronone substrates; and allows for an easy access to β -amino hydroxylamines, which could be readily converted into vicinal diamines. Compared with the UV-excited organophotosensitizer-promoted coupling reaction of nitrones with tertiary amines, visible light is a more safe and convenient light source, the photo-excited electron transfer (PET) by 1 mol% of Ir-photocatalyst is more efficient. In addition, nitrones exclusively server as excellent radical acceptors thus with a broader range of structures. A general procedure of this coupling reaction is as follows: To a 25 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar were added a nitronone (0.30 mmol), a tertiary amine (0.90 mmol), Ir(ppy)₃(dtbbpy)PF₆ (0.003 mmol, 1.0 mol%) and K₂HPO₄ (0.06 mmol, 20 mol%). After being evacuated and backfilled with argon for three times, DMSO (3 mL) was added to the tube. Then the tube was placed approximately 7 cm away from a 12 W blue LEDs, and the reaction mixture was stirred at r.t. under an argon atmosphere for 24 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ (25 mL), and the mixture was extracted with dichloromethane (DCM, 20 mL $\times$ 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired cross-coupling product β -amino hydroxylamine.

Keywords α -aminoalkyl radicals; photoredox catalysis; coupling reaction; aromatic tertiary amine; nitronone

1 引言

在有机合成中,氮 α -位碳自由基是一类重要的有机活性中间体,被广泛用于构建氮 α -位碳-碳键,并被应用于含氮天然产物和生物活性分子的合成^[1]。近年来,可见光催化的自由基反应已成为有机合成化学发展的

前沿热点^[2]。MacMillan 小组^[3]率先利用可见光催化氧化—氮 α -位去质子化的原理将芳香叔胺转化为氮 α -位碳自由基,进而实现了叔胺氮 α -位的(杂)芳基化。在此之后,利用这一原理获得的氮 α -位碳自由基也被拓展用于与 α,β -不饱和化合物^[4]、偶氮二碳酸二叔丁酯^[5]、亚胺化合物^[6]、羰基化合物^[6b,7]和高价碘酰基试剂^[8]等进行自

* E-mail: zxiao@xmu.edu.cn, pqhuang@xmu.edu.cn

Received April 30, 2019; published May 22, 2019.

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

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFA0207302), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21672175, 91856110, 21332007, 21472153), and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (PCSIRT) of Ministry of Education, China.

项目受国家重点研发计划(No. 2017YFA0207302)、国家自然科学基金(Nos. 21672175, 91856110, 21332007, 21472153)和教育部长江学者和创新团队发展计划资助。

由基加成(偶联)反应, 发展了一系列在氮 α -位形成碳-碳键的新方法(图式 1a)^[1d]. 另一方面, Itoh 等^[9]于 2015 年报道了紫外光激发下, 由叔胺产生的氮 α -位碳自由基与硝酮的加成反应(图式 1b). 值得指出的是, 可见光催化的方法大多是在早期紫外光激发、光敏剂促进的方法^[1c,10]基础上发展起来的; 在使用了更为安全、方便的光源和更为高效的光催化剂后, 在氮 α -位碳自由基的产生机制和偶联方式上也有新的拓展. 基于这样的研究思路, 我们关注到该反应中, 紫外光激发的二苯甲酮类光敏剂和硝酮共同促进了叔胺氮 α -位碳自由基中间体的生成. 近十年来, 本课题组也通过二碘化钐参与和一氯二茂钛催化, 发展了一系列基于氮 α -位碳自由基的反应方法^[11], 并于近期发展了光催化与路易斯酸协同催化下

硝酮与芳香醛的不对称还原偶联反应, 对映选择性地合成了邻氨基醇化合物(图式 1c)^[12]. 在此基础上, 我们设想如果将芳香叔胺经光催化氧化一去质子化生成的氮 α -位碳自由基(I)以硝酮捕获, 就有可能建立一个无需额外共氧化剂或共还原剂的光催化氧化还原体系, 高效地合成 β -氨基羟胺化合物, 这类化合物又可方便地转化为重要的邻二胺化合物(图式 1d)^[13,14]. 在此我们报道该研究的初步结果.

2 结果与讨论

2.1 硝酮与芳香叔胺的自由基偶联反应条件筛选

首先, 参考 Rueping 等^[6b]的报道, 结合实验室前期

a) Photocatalysis for radical reactions of aromatic tertiary amines

b) UV-excited radical coupling of nitrones with tertiary amines

c) Previous work in our lab

d) This work

图式 1 可见光催化氧化还原体系中硝酮与芳香叔胺的自由基偶联反应设计

Scheme 1 The design of cross-coupling of nitrones with aromatic tertiary amines via visible light photoredox catalysis

的研究^[12], 我们以 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 为光催化剂, 碳酸铯 (Cs_2CO_3) 为碱, 二甲亚砜 (DMSO) 为溶剂, 在 12 W LEDs 蓝光照射下, 考察了硝酮 **1a** 和商品化的 *N,N*-二甲基苯胺 **2a** 的模型反应, 以 14% 的产率获得了交叉偶联产物, β -氨基羟胺 **3aa** (表 1, Entry 1). 之后, 经过对反应条件的探索和优化 (详见 SI, 表 S1), 我们确定了反应的最佳条件为: 硝酮 (1.0 equiv.)、芳香叔胺 (3.0 equiv.)、光催化剂为 $[\text{Ir}(\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (1.0 mol%)、碱为 K_2HPO_4 (20 mol%)、溶剂为 DMSO ($c_{\text{nitron}} = 0.1 \text{ mol/L}$)、光源为 12 W LEDs 蓝光, 反应时间 24 h. 在此条件下, β -氨基羟胺产率可达 84% (表 1, Entry 2). 进而, 通过对照实验证明光照、光催化剂和碱都是反应得以进行不可或缺的条件 (表 1, Entries 3~5).

2.2 硝酮底物普适性的研究

在确定优化反应条件后, 我们首先对不同的硝酮底物进行考察 (表 2). 结果显示对于链状硝酮, 无论碳端 (R^2/R^3) 和氮端 (R^1) 是烷基或者芳基取代, 都可顺利与 *N,N*-二甲基苯胺 **2a** 反应, 以中等到较高的产率得到交叉偶联的产物. 醛缩硝酮 ($\text{R}^2 = \text{H}$) 碳端 (R^3) 或是氮端 (R^1) 的取代基位阻增大, 反应产率降低 (**3aa** vs. **3b~3f** and **3h** vs. **3i** and **3j**); 碳端的立体效应大于氮端的立体效应

(**3i** and **3j** vs. **3k**); 碳端双取代, 即酮缩硝酮 (**1g**) 的位阻效应大于醛缩硝酮 (**1a~1c**, **1e**, **1f**). 此外, 我们观察到环状硝酮具有较高的反应性, 都能以较高的产率得到预期的偶联产物 (**3l~3p**); 由 *L*-苹果酸和 *D*-酒石酸衍生

表 1 对照实验

Table 1 Control experiments

Entry	Variation from standard condition	Yield/%
1	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$	14
2		84
3	No Photocatalyst	0
4	No LEDs	0
5	No K_2HPO_4	0

表 2 硝酮与 *N,N*-二甲基苯胺 **2a** 的交叉偶联反应

Table 2 Cross-coupling of nitrones with *N,N*-dimethylaniline **2a**

得到的手性环状硝酮(**1o**, **1p**)与 **2a** 的反应也得到了较高的产率和适中的非对映立体选择性(**3o**, **3p**). NOE 实验显示硝酮 **1o** 与叔胺 **2a** 反应得到的是 2,3-反式为主的产物 **3o**.

2.3 芳香叔胺普适性的研究

接着,我们对芳香叔胺进行了拓展.从表 3 中可以发现叔胺芳环上无取代时,硝酮 **1a** 与叔胺的偶联反应能得到较高的产率(**3aa** vs. **3ab~3ai** and **3al** vs. **3am** & **3an**).对于苯环对位取代的芳香叔胺,无论供电子取代基,还是吸电子取代基都会降低反应的产率(**3aa** vs. **3ab**, **3ac** and **3aa** vs. **3ad~3af**).我们推测产生这一现象的原因是苯环对位带供电子基团时有利于芳香叔胺的氧化,也有利于芳香叔胺自由基正离子的稳定,但却使自由基正离子氮 α -位 C—H 键的酸性减弱,不利于氮 α -位去质子化生成氮 α -位碳自由基,从而使得反应产率相较无取代芳香叔胺明显降低;而苯环对位带吸电子基团时,虽然有利于增强芳香叔胺自由基正离子氮 α -位 C—H 键的酸性,利于氮 α -位去质子化生成氮 α -位碳自由

基,但是却不利于叔胺氧化,也不利于叔胺自由基正离子的稳定,因此反应产率相较无取代芳香叔胺也降低.另外,我们发现,取代基芳基对自由基正离子和氮 α -位碳自由基的稳定性越好,偶联反应的产率越高(**3aj** vs. **3aa**),萘基取代可得到 90% 的偶联产率.值得一提的是,该反应对芳香叔胺芳环上取代的卤素和醛基都具有较好的耐受性, *N*-苯基吡咯烷和哌啶也可以适中的产率得到氮 α -位胺烷基化产物(**3ao**, **3ap**),但 *N,N*-二甲基-4-硝基苯胺(**2q**)和 *N,N*-二甲基-4-氨基吡啶(DMAP, **2r**)都无法反应得到预期的产物,推测可能是它们的氧化电势较高,难以被激发态的光催化剂氧化产生自由基正离子.

2.4 反应机理研究

我们也对反应的机理进行了初步探讨.首先,在表 2 中,碳端为环丙基的硝酮 **1c** 与芳香叔胺 **2a** 的反应能得到预计的产物 **3c**,而没有发现环丙基开环的产物.当将等化学计量的硝酮 **1a** 和甲基乙烯基酮(**4**)混合与芳香叔胺 **2a** 反应时,可分别以 48% 和 40% 的产率得到相应交叉偶联的产物 **3aa** 和 **5**(图式 2).这些结果表明反应是

表 3 硝酮 **1a** 与芳香叔胺的交叉偶联反应

Table 3 Cross-coupling of nitron **1a** with aromatic tertiary amines

3 结论

总之, 我们研究了可见光催化氧化还原体系中硝酮与芳香叔胺的交叉偶联反应, 基于硝酮捕获氮 α -位碳自由基的机制, 发展了一种直接合成邻二胺前体化合物 β -胺基羟胺的方法. 该反应条件温和、操作简单, 具有较高的原子经济性, 且对于各种链状、环状以及手性硝酮都具有良好的适用性.

References

- [1] (a) Renaud, P.; Giraud, L. *Synthesis* **1996**, 913; (b) Hart, D. in *Radicals in Organic Synthesis*; Renaud, P.; Sibi, M. P. Eds. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2001, Vol. 2: pp 279; (c) Aurrecoechea, J. M.; Suero, R. *Arkivoc* **2004**, part xiv, 10, at www.arkat-usa.org; (d) Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1946.
- [2] For some selected reviews on visible light photocatalysis, see: (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322; (b) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10035; (c) Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2725; (d) Beatty, J. B.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1474; (e) Tellis, J. C.; Kelly, C. B.; Primer, D. N.; Jouffroy, M.; Patel, N. R.; Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1429; (f) Ghosh, L.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1566; (g) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1911; (h) Arora, A.; Weaver, J. D. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2273; (i) Li, W.; Zheng, X.-Y.; Zeng, J.-G.; Cheng, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1 (in Chinese); (刘薇, 郑昕宇, 曾建国, 程辟, 有机化学, *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1; (j) Wang, D.-H.; Zhang, L.; Luo, S.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 22 (in Chinese); (王德红, 张龙, 罗三中, 化学学报, **2017**, 75, 22); (k) Song, H.; Liu, X.-Y.; Qin, Y. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 1137 (in Chinese); (宋颢, 刘小宇, 秦勇, 化学学报, **2017**, 75, 1137); (l) Cheng, X.-K.; Hu, X.-G.; Lu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 251 (in Chinese); (程晓恺, 胡新根, 陆展, 有机化学, **2017**, 37, 251; (m) Wu, J.; Li, J.-W.; Li, H.; Zhu, C.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2203 (in Chinese); (吴江, 李嘉雯, 李昊, 朱纯银, 有机化学, **2017**, 37, 2203); (n) Liu, Y.-H.; Dong, W. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 1491; (o) Ruan, L.-H.; Dong, Z.-C.; Chen, C.-X.; Wu, S.; Sun, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 2544 (in Chinese); (阮利衡, 董振诚, 陈春欣, 吴爽, 孙京, 有机化学, **2017**, 37, 2544); (p) Yi, H.; Zhang, G.-T.; Wang, H.-M.; Huang, Z.-Y.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A.-W. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9016; (q) Ye, H.; Xiao, C.; Lu, L.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 1897 (in Chinese); (叶辉, 肖聪, 陆良秋, 有机化学, **2018**, 38, 1897); (r) Xu, W.-X.; Dai, X.-Q.; Xu, H.-J.; Weng, J.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2807 (in Chinese); (徐雯秀, 戴小强, 徐涵靖, 翁建全, 有机化学, **2018**, 38, 2807).
- [3] (a) McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, 334, 1114; (b) Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4173.
- [4] (a) Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3338; (b) Kohls, P.; Jadhav, K.; Pandey, G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2012**, 14, 672; (c) Espelt, L. R.; Wiensch, E. R.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4107; (d) Lin, S.-X.; Sun, G.-J.; Kang, Q. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 7665.
- [5] Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 16473.
- [6] (a) Uruguchi, D.; Kinoshita, N.; Kizu, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13768; (b) Fava, E.; Millet, A.; Nakajima, M.; Loescher, S.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6776.
- [7] (a) Wang, C.-Y.; Qin, J.; Shen, X.-D.; Riedel, R.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 685; (b) Li, W.-P.; Duan, Y.-Q.; Zhang, M.-L.; Cheng, J.; Zhu, C.-J. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7596.
- [8] Zhou, Q.-Q.; Liu, D.; Xiao, W.-J.; Lu, L.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 110 (in Chinese); (周泉泉, 刘丹, 肖文精, 陆良秋, 化学学报, **2017**, 75, 110).
- [9] Itoh, K.; Kato, R.; Kinugawa, D.; Kamiya, H.; Kudo, R.; Hasegawa, M.; Fujii, H.; Suga, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8919.
- [10] (a) Rau, H. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 535; (b) Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 741; (c) Peters, K. S. *Adv. Photochem.* **2002**, 27, 51; (d) Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2725; (e) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1052; (f) Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 1000.
- [11] (a) Szostak, M.; Fazakerley, N. J.; Parmar, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 5959; (b) Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Prog. Chem.* **2018**, 30, 528.
- [12] 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.
- [13] Zhong, Y.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3953.
- [14] For reviews on vicinal diamines, see: (a) Lucet, D.; Gall, T. L.; Misoskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580; (b) Visa, A.; Pradilla, R. F.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3167; (c) Kottli, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2006**, 67, 101; (d) Cardona, F.; Goti, A. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 269; (e) Grygorenko, O. O.; Radchenko, D. S.; Volochnyuk, D. M.; Tolmachev, A. A.; Komarov, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5506; (f) Zhu, Y.-G.; Cornwall, R. G.; Du, H.-F.; Zhao, B.-G.; Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3665.

(Cheng, B.)