光化学条件下(β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯与羧酸的酯化反应

刘江^a 徐敬成^a Romana Pajkert^b 梅海波^a

Gerd-Volker Rösenthaller^{*,b} 韩建林^{*,a}

(^a江苏省林业资源高效加工利用协调创新中心 化学工程学院 南京林业大学 南京 210037)

(^b生命科学与化学学院 不来梅雅各布大学 不来梅 28759)

摘要 利用可见光促进的 O-H 插入反应可以在温和条件下实现羧酸与原位生成的(β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯的酯化反应, 以良好的产率得到了含有 α,α -二氟甲基膦酸酯的羧酸酯类化合物. 该反应操作简单, 对于不同的官能团具有良好的适应性. 因此, 这一反应为 α,α -二氟甲基膦酸酯衍生物的合成提供了一种高效的策略.

关键词 二氟重氮乙烷; (β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯; 可见光促进; O-H 插入; 掩蔽的卡宾

Esterification of Carboxylic Acids with (β -Diazo- α,α -difluoroethyl)phosphonates under Photochemical Conditions

Jiang Liu^a Jingcheng Xu^a Romana Pajkert^b Haibo Mei^a

Gerd-Volker Rösenthaller^{*,b} Jianlin Han^{*,a}

(^a Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China)

(^b Department of Life Sciences and Chemistry, Jacobs University Bremen gGmbH, Campus Ring 1, 28759 Bremen, Germany)

Abstract Fluoroalkyl-substituted diazo compounds belong to one of the most powerful tools in organic synthetic chemistry and their transformations have attracted numerous attention. Since the reagent, trifluorodiazethane, was discovered in 1943, it has attracted many research interests in organic synthesis. On the contrary, the similar difluorodiazethane (CF_2HCHN_2), which just changes CF_3 group to CF_2H group, however, leads to significant changes on their chemical properties, in particular the stability. Until now, the studies on difluorinated diazo compounds remain less explored. Therefore, the related chemistry on difluorodiazethane emerges as a hot research topic, and the inventory of methods for the preparation and application of new diazo compounds is continuously supplemented. In this communication, a visible-light-promoted esterification reaction of carboxylic acids with *in situ* generated (β -diazo- α,α -difluoroethyl)phosphonates via O-H insertion has been achieved under mild conditions, which afforded α,α -difluoromethyl phosphonates (DFMPs)-containing esters with good chemical yields. Several carboxylic acids and amines featuring various functional groups are well compatible in the reaction under photochemical conditions. A control experiment with the addition of D_2O has been performed to verify the proton-transfer process involved in this reaction, and a possible mechanism containing *in situ* generation of diazo intermediate and protonation is provided. This reaction is operationally simple and shows good functional group compatibility providing an efficient and sustainable strategy for the assembly of α,α -difluorinated phosphonate derivatives. A typical procedure for this visible-light-promoted reaction between (β -diazo- α,α -difluoroethyl)phosphonates and carboxylic acids is presented as follows: into a vial were taken amine **1** (0.2 mmol), carboxylic acid **2** (0.1 mmol), *t*-BuONO (0.24 mmol) and CHCl_3 (3 mL). The mixture was heated to 60°C and stirred in the presence of 4.5 W blue LEDs for 4 h. Then, solvent was removed in vacuum. Product **3** was purified by TLC plate of $20\text{ cm} \times 20\text{ cm}$ using petroleum ether/ethyl acetate (4 : 1, *V/V*) as eluent.

Keywords difluorodiazethane; (β -diazo- α,α -difluoroethyl)phosphonates; visible-light-initiation; O-H insertion; masked carbene

1 引言

磷酸酯是一种在自然界中广泛存在的重要化合物, 也是核酸和磷脂^[1]的关键结构单元. 在过去的几十年中, 作为具有重要生物活性的磷酸酯等极性模拟物, α,α -二

氟甲基膦酸酯引起了科学家们极大的关注, 因为它对磷酸酶具有水解稳定性^[2]. 特别是磷脂的氟代类似物, 比如溶血磷脂(LPA)这种化合物, 它含有酯基和二氟亚甲基($-\text{CF}_2-$)这样的结构单元^[3], 这为研究和调节生物化学中磷脂的信号机制提供了新的策略(图 1a). 因此, 研

* E-mail: hanjl@njfu.edu.cn; g.roesenthaller@jacobs-university.de

Received March 17, 2021; published April 25, 2021.

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 (No. 21761132021) and German Research Foundation (Grant RO 362/74-1).

项目受中国国家自然科学基金(No. 21761132021)和德国科学基金(Grant RO 362/74-1)资助.

究开发这类化合物的高效合成方法具有非常重要的科学意义^[4].

氟代重氮烷烃是有机化学中一种特别重要的合成子,其相关的反应可以高效地将氟代烷基结构单元引入到有机分子中^[5].自从1943年三氟重氮乙烷被发现以来,它在有机合成方面的应用引起了广泛的研究兴趣^[6-7].而二氟重氮乙烷(CF_2HCHN_2),虽然只是将 CF_3 基团变为 CF_2H 基团,却导致了它的化学性质发生显著的变化,特别是其化学稳定性,非常容易分解^[8].所以,自2015年开发出二氟重氮乙烷以来,对它的研究相对较少.二氟重氮乙烷可以通过二氟代乙胺和亚硝酸叔丁酯反应来制备^[9].在过去的五年中,只有少数一些关于二氟重氮乙烷的反应被成功开发出来,反应包括偶极环加成反应^[10]、卡宾转移反应^[11]和酯化反应^[12].此外,马军安课题组^[13]报道了一种二氟重氮乙烷的稳定类似物,苯基砷衍生的二氟重氮($\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{CHN}_2$),其已被成功用于组装多种含二氟甲基的化合物.最近,我们^[14]也开发了一种不稳定的二氟重氮烷类似物, (β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯,它已被应用于 S-H 插入和环化反应.另外,值得一提的是,2016年,刘小华课题组^[15]首次报道了铑催化的不对称重氮对羧酸 O-H 的插入反应,得到了手性的酯类化合物.

a) strategy in biological chemistry

b) this work: esterification of acids with DFMP-containing diazos

图1 含二氟甲基膦酸酯结构的化合物与合成.

Figure 1 Structures and synthesis of DFMP-containing ester.

受到这些前期工作的启发^[9-14]和我们课题组一直以来在构建含有二氟甲基膦酸酯化合物方面的研究兴趣^[14,16],我们设想(β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯与羧酸的酯化反应可以为合成含二氟甲基膦酸酯结构的羧酸酯类化合物提供一种高效的途径.在这篇文章中,我们报道了可见光条件下^[17], (β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯与羧酸的 O-H 插入反应,反应以良好的产率得到酯类化合物(图 1b).该反应在温和的条件下进行,不需要惰性气氛保护,为 α,α -二氟膦酸酯的合成提供了一条新的策略.

2 结果与讨论

2.1 反应条件筛选

根据之前可见光促进卡宾转移反应的报道^[16],我们设想(β -重氮- α,α -二氟乙基)膦酸酯与羧酸的酯化反应应该也可以在可见光条件下实现.首先,我们选择二乙基(2-氨基-1,1-二氟-2-苯基乙基)膦酸酯(**1a**)和 4-溴苯甲酸(**2a**)作为底物来探索反应的最优条件.我们使用 1.2 equiv.的亚硝酸叔丁酯在蓝色可见光下对氨基膦酸酯进行重氮化以及和羧酸的反应,反应结果如表 1 所示.令我们高兴的是,当四氯化碳作为溶剂时,在 60 °C 下反应 2 h,反应生成了目标产物 **3aa**,产率为 29% (Entry 1).考虑到原位生成的卡宾不稳定,我们增加了胺 **1a** 的量.有意思的是,当在该反应中加入 3.0 equiv.的胺 **1a** 时,产物 **3aa** 的产率可提高到 57% (Entries 2, 3).然后,我们筛选溶剂时(Entries 4~10)发现氯仿是该反应的最佳溶剂,以 73%收率(Entry 5)得到了预期产物 **3aa**.另外,反应在质子溶剂中进行时,产率很低.当六氟异丙醇或水作为反应介质时,甚至检测不到预期的产物(Entries 9, 10).将反应温度提高到 60 和 80 °C,产率并没有改善(Entries 11, 12).最后,当反应时间延长到 4 h,产率进一步提高到 79% (Entry 13).在避光条件下,反应也可以进行,但产率有所降低(51%, Entry 15),即使将反应时间延长到 24 h,产率也没有提高(48%, Entry 16).这一结果表明蓝光对于卡宾转移反应^[17]是有促进作用的.

表1 光促进的重氮酯化反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions^a

Entry	1a /equiv.	Solvent	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /h	Yield ^b /%
1	1	CCl_4	60	2	29
2	2	CCl_4	60	2	56
3	3	CCl_4	60	2	57
4	2	CH_2Cl_2	60	2	57
5	2	CHCl_3	60	2	73
6	2	PhCl	60	2	66
7	2	MeCN	60	2	41
8	2	<i>i</i> -PrOH	60	2	32
9	2	HFIP ^c	60	2	ND ^d
10	2	H_2O	60	2	ND ^d
11	2	CHCl_3	40	2	50
12	2	CHCl_3	80	2	44
13	2	CHCl_3	60	4	79
14	2	CHCl_3	60	12	64
15 ^e	2	CHCl_3	60	4	51
16 ^e	2	CHCl_3	60	24	48

^aReaction conditions: acid **2a** (0.1 mmol), *t*-BuONO (1.2 equiv. of amine **1a**), solvent (3 mL) under 4.5 W blue LEDs. ^bIsolated yield based on acid **2a**. ^cHexafluoroisopropanol. ^dNot detected. ^eIn the dark.

2.2 底物拓展

在确定了最优反应条件后, 我们探索了底物的普适性, 研究了不同类型的羧酸的反应情况(表 2)。整体而言, 所有测试的羧酸在光化学条件下都可以和重氮反应, 生成预期产物。带有强吸电子基团的苯甲酸, 比如氟($pK_a=3.86$, **2b**)和硝基($pK_a=2.16$, **2c**)取代的苯甲酸, 都可以很好地参与酯化反应, 而且反应产率较高(**3ab**和**3ac**的产率分别为71%和83%)。其它的具有较大 pK_a 的取代苯甲酸, 如叔丁基取代的苯甲酸($pK_a=4.38$, **2e**), 反应也可以顺利进行(**3ae**, 68%产率)。但产率与 **3ac** (83%)相比, 有明显降低。这些结果清楚地表明羧酸的酸性在反应起了非常重要的作用。值得一提的是, α -酮酸(**2f**)在此反应中也表现出良好的兼容性, 反应以优异的产率(87%)生成了相应的酮酸酯 **3af**。此外, 最优条件下, pK_a 值为 3.96 的苯乙酸(**2g**)也能以 73%的产率成功地转化为相应的酯化产物 **3ag**。由表 2 可以看出反应的收率与羧酸的酸性之间存在着紧密的关系, 羧酸底物的酸性越大, 反应的收率越高。

表 2 酸底物考察^{a,b}

Table 2 Substrate scope of various acids

^a Reaction conditions: amine (0.2 mmol), acid **2** (0.1 mmol), *t*-BuONO (0.24 mmol), CHCl₃ (3 mL) under 4.5 W blue LEDs at 60 °C for 4 h. ^b Isolated yields based on acid **2**.

然后, 我们通过使用不同的(β -氨基- α,α -二氟乙基)膦酸酯来继续研究这个反应的底物适用性(表 3)。结果表明, 胺 **1** 苯基上的取代基无论是吸电子基或者给电子基, 以及在苯基的不同位置, 都表现出良好的耐受性, 并且都能在标准条件下与 2-硝基苯甲酸(**2c**)顺利反应, 以 43%~80%的产率得到目标产物。甚至, 带有强给电子基(-OMe)的胺也以良好的产率(80%)得到目标产物 **3lc**。

2.3 对照性实验

为了深入探究这一反应过程, 我们开展了一个对照性实验(图 2)。为了验证该反应中涉及质子转移的过程,

表 3 胺底物考察^{a,b}

Table 3 Substrate scope of amines

^a Reaction conditions: amine **1** (0.2 mmol), acid **2c** (0.1 mmol), *t*-BuONO (0.24 mmol), CHCl₃ (3 mL) under 4.5 W blue LEDs at 60 °C for 4 h. ^b Isolated yields based on acid **2c**.

我们在该反应中加入了 D₂O, 反应中重水与苯甲酸进行质子交换。该反应以 53%的产率生成了预期的产物 **3ac**, 并且 ¹H NMR 分析表明氘代产物 **3ac** 以 8:2 的氢/氘比存在于产物中。这个结果表明, 反应过程中存在质子转移到重氮中间体上这一步。

图 2 控制性实验

Figure 2 Control experiments

2.4 可能的机理

基于上述实验结果和以前的报道^[12,14,17-19], 我们在图 3 中提供了一种可能的反应机理, 主要包含原位生成重氮中间体和质子化这两个关键步骤。最初, 氨基膦酸酯 **1a** 在亚硝酸叔丁酯的作用下发生重氮化产生重氮中间体 **A**, 该重氮中间体 **A** 被蓝色可见光照射产生激发态 **B**。随后中间体 **B** 与苯甲酸 **2d** 反应, 得到质子化的中间体 **C**。最后, 中间体 **C** 和苯甲酸根 **D** 之间的偶联反应生成目标产物 **3ad** 并释放氮气。由于该反应可以在黑暗中

形成最终产物 **3ad**, 因此, 该反应也可能通过重氮 **A** 与苯甲酸 **2d** 的直接质子化来进行。

图3 可能的反应机理

Figure 3 Proposed mechanism

3 结论

开发了在光化学条件下羧酸与(β -重氮- α,α -二氟乙基)磷酸酯的酯化反应。该反应通过 O-H 的插入进行, 得到含 α,α -二氟甲基磷酸酯的羧酸酯类化合物, 产率高达 87%。本工作是首次在温和条件下将含二氟甲基磷酸酯的重氮衍生物用于卡宾 O-H 插入反应中。该反应已被证明对胺和羧酸都具有很好的底物适用性, 这为制备 α,α -二氟磷酸酯衍生物提供了一种有效的方法。

4 实验部分

称取胺 **1** (0.2 mmol)、羧酸 **2** (0.1 mmol)、亚硝酸叔丁酯 (0.24 mmol) 和三氯甲烷 (3 mL) 加入到试管内。将混合物加热至 60 °C, 在 4.5 W 蓝色发光二极管的照射下搅拌 4 h。然后, 减压蒸发除去溶剂。用石油醚/乙酸乙酯 (4 : 1, *V/V*) 作为洗脱剂, 通过 20 cm × 20 cm 的薄层色谱板纯化产物。

References

- [1] (a) Westheimer, F. H. *Science* **1987**, 235, 1173. (b) Sun, K.; Liu, H.; Xie, Q.; Luo, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 2275 (in Chinese). (孙凯, 刘海东, 谢奇, 罗海清, 有机化学, **2020**, 40, 2275.) (c) Zhao, S.; Gong, X.; Gan, Z.; Yan, Q.; Liu, X.; Yang, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 258. (d) Zhang, C.; Wang, H.; Yu, X.; Yang, J.; Li, C.; Gong, R.; Song, F.; Sun, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 432 (in Chinese). (张成路, 王华玉, 于向坤, 杨敬怡, 李传银, 宫荣庆, 宋府璐, 孙越冬, 有机化学, **2020**, 40, 432.) (e) Shi, S.; Liang, Z.; Sun, J.; Shi, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2106 (in Chinese). (侍术智, 梁志鹏, 孙建勇, 石玉军, 有机化学, **2019**, 39, 2106.)
- [2] (a) Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3868. (b) Panigrahi, K.; Applegate, G. A.; Malik, G.; Berkowitz, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3600. (c) Shevchuk, M.; Wang, Q.; Pajkert, R.; Xu, J.; Mei, H.; Rösenthaller, G. V.; Han, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, doi.org/10.1002/adsc.202001464.
- [3] (a) Xu, Y.; Aoki, J.; Shimizu, K.; Umez-Goto, M.; Hama, K.; Takanezawa, Y.; Yu, S.; Mills, G. B.; Arai, H.; Qian, L.; Prestwich, G. D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3319. (b) Kano, K.; Arima, N.; Ohgami, M.; Aoki, J. *Cur. Med. Chem.* **2008**, 15, 2122.
- [4] (a) Xu, Y.; Qian, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5320. (b) Xu, Y.; Prestwich, G. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4021.
- [5] Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 10547.
- [6] (a) Mykhailiuk, P. K. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 12718. (b) Wang, X.; Wang, X.; Wang, J. *Tetrahedron* **2019**, 75, 949. (c) Zhang, F.; Peng, X.; Ma, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 109 (in Chinese). (张发光, 彭星, 马军安, 有机化学, **2019**, 39, 109.)
- [7] (a) Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 1458. (b) Morandi, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 938. (c) Guo, R.; Lv, N.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6994. (d) Tran, U. P. N.; Hommelsheim, R.; Yang, Z.; Empel, C.; Hock, K. J.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 1254. (e) Luo, H.; Wu, G.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14503. (f) Zhang, Z.; Zhou, Q.; Yu, W.; Li, T.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 387. (g) Wang, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Zhou, Y.; Feng, J.; Ji, G.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 961.
- [8] (a) Mykhailiuk, P. K.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6053. (b) Emamian, S. J. *Fluorine Chem.* **2017**, 199, 77.
- [9] Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6558.
- [10] (a) Lebed, P. S.; Fenneteau, J.; Wu, Y.; Cossy, J.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 6114. (b) Hock, K. J.; Mertens, L.; Metz, F. K.; Schmittmann, C.; Koenigs, R. M. *Green Chem.* **2017**, 19, 905. (c) Britton, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 8823. (d) Britton, J.; Jamison, T. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6566.
- [11] (a) Hock, K. J.; Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 13783. (b) Zhang, X. W.; Hu, W. L.; Chen, S.; Hu, X. G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 860. (c) Gao, Y.; Peng, S. Q.; Liu, D. Y.; Rui, P. X.; Hu, X. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 1715. (d) Duan, Y.; Lin, J. H.; Xiao, J. C.; Gu, Y. C. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3870.
- [12] Peng, S. Q.; Zhang, X. W.; Zhang, L.; Hu, X. G. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5689.
- [13] (a) Peng, X.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4432. (b) Tan, X. F.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 638. (c) Zhang, Z. Q.; Zheng, M. M.; Xue, X. S.; Marek, I.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18191. (d) Zeng, J. L.; Chen, Z.; Zhang, F. G.; Ma, J. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4562.
- [14] (a) Mei, H.; Liu, J.; Pajkert, R.; Wang, L.; Rösenthaller, G. V.; Han, J. L. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 767. (b) Mei, H.; Wang, L.; Pajkert, R.; Wang, Q.; Xu, J.; Liu, J.; Rösenthaller, G. V.; Han, J. L. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1130.
- [15] Tan, F.; Liu, X.; Hao, X.; Tang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6930.
- [16] Xie, C.; Zhang, L.; Sha, W.; Mei, H.; Pajkert, R.; Ponomarenko, M.; Pan, Y.; Rösenthaller, G. V.; Soloshonok, V. A.; Han, J. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7036.
- [17] (a) Yang, Z.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; Koenigs, R. M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 6833. (b) Hommelsheim, R.; Guo, Y.; Yang, Z.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1203. (c) Jana, S.; Yang, Z.; Li, F.; Empel, C.; Ho, J.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5562. (d) Jana, S.; Li, F.; Empel, C.; Verspeck, D.; Aseeva, P.; Koenigs, R. M. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 2586. (e) Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 432.
- [18] For selected examples on esterification of non-fluorinated diazos, see: (a) McGrath, N. A.; Andersen, K. A.; Davis, A. K. F.; Lomax, J. E.; Raines, R. T. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 752. (b) Mix, K. A.; Raines, R. T. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2358. (c) Empel, C.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M. *Org. Lett.* **2021**, 23, 548. (d) Audubert, C.; Lebel, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4407. (e) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12222.
- [19] Wang, F.; Zhang, Z.; Huang, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 144 (in Chinese). (王飞雨, 张志朋, 黄菲, 有机化学, **2021**, 41, 144.)

(Cheng, B.)