电化学条件下的 Minisci 反应研究进展

孟 薇 徐 坤 郭兵兵 曾程初*

(北京工业大学环境与生命学部 北京 100124)

摘要 Minisci 反应是指亲核性的碳自由基与缺电子含氮芳杂环间发生的自由基取代反应, 是构建新的碳-碳键的一种重要方法. 另一方面, 作为一种绿色合成的技术和手段, 有机电合成近几年来再次受到人们的关注. 介绍了近期电化学条件下 Minisci 反应的研究进展.

关键词 Minisci 反应; 有机电合成; 光电化学; 氧化还原反应

Recent Advances in Minisci Reactions under Electrochemical Conditions

Meng, Wei Xu, Kun Guo, Bingbing Zeng, Chengchu*

(Faculty of Environment and Life Sciences, Beijing University of Technology, Beijing 100124)

Abstract Minisci reaction, an important method for the construction of new carbon-carbon bonds, refers to one kind of the radical substitution reactions between a nucleophilic carbon radical and an electron-deficient nitrogen-containing aromatic heterocycle. Besides, organic electrosynthesis is experiencing a renaissance as a green synthesis technology and means. This review focuses on the recent advances in Minisci reactions under electrochemical conditions.

Keywords Minisci reactions; organic electrosynthesis; photoelectrochemistry; redox reactions

与富电子芳烃发生离子型 Friedel-Crafts 亲电取代反应不同, Minisci 反应是指亲核性的碳自由基与缺电子含氮芳杂环间发生的自由基取代反应, 该反应最早由意大利化学家 F. Minisci 在 20 世纪 60 年代末报道. Minisci 反应可以直接向缺电子杂环上引入烷基、芳基、酰基、三氟甲基、羟甲基等多种取代基, 因而在药物化学和有机合成化学中得到了广泛的应用^[1]. 该反应的机理一般认为是自由基前体在一定的条件下首先形成碳自由基, 随后该碳自由基与质子化的缺电子杂环芳烃进行自由基加成, 形成杂环芳烃自由基正离子中间体, 然后在氧化剂的作用下, 失去电子和质子生成目标产物(图 1).

Minisci 反应是 $C(sp^2)-H$ 官能团化的一种有效途径, 通过 Minisci 反应可以对药物分子进行后期修饰, 从而实现药物分子结构和功能的多样化(图 2). 传统的 Minisci 反应往往需要过量的氧化剂、酸以及较高的反应温度, 很大程度上限制了底物的适用范围, 也不符合“绿色化学”的宗旨. 随着有机电合成技术的不断发

图 1 Minisci 反应的一般机理

Figure 1 General mechanism for the Minisci reactions

展, 人们意识到这是一种有效的“绿色合成技术”. 与传统的有机合成方法相比, 电化学方法可使底物分子在电极表面得失电子, 无需额外氧化剂或还原剂的使用, 因而是一种绿色合成的手段. 本文根据碳自由基的类型及其产生方式, 按电化学条件下 Minisci 烷基化反应、电/光协同作用下的 Minisci 烷基化反应以及电化学条件下 Minisci 酰基化反应三方面综述了近几年来电化学条件下的 Minisci 反应研究进展, 并对其反应机理进行了介绍.

* Corresponding author. E-mail: zengcc@bjut.edu.cn

Received February 1, 2021; revised February 22, 2021; published online March 19, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.21871019).

国家自然科学基金(No. 21871019)资助项目.

图2 通过 Minisci 烷基化、羟甲基化或氨基甲基化合成具有药用价值的化合物

Figure 2 Synthesis of compounds with medicinal value via Minisci alkylation, hydroxymethylation or aminomethylation

1 电化学 Minisci 烷基化反应

三氟甲基具有强吸电子性和良好的脂溶性, 有机分子中引入三氟甲基能显著地改变分子的亲脂性、偶极矩、酸碱性、代谢稳定性和生物利用度等物理、化学和

生物学特性. 发展向有机分子中引入三氟甲基的方法一直是有机合成化学研究的重要研究方向之一, 而电化学条件下 Minisci 反应的报道则比较少.

2014 年, Baran 和 Blackmond 等^[2]报道了电化学条件下杂环芳烃的三氟甲基化反应. 在双室电解槽中恒电流电解三氟甲基亚磺酸锌和杂环芳烃的混合物, 方便地制备了对应的杂环芳烃的三氟甲基化产物. 由于电化学方法可以通过调节电流密度的大小来调控三氟甲基自由基的产生速率, 从而控制反应进程, 提高反应产率. 实验结果表明, 与传统的使用叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂时的 Minisci 三氟甲基化反应相比, 该电合成方法能够提高 24 个底物中 20 个底物的反应产率. 该方法的局限性在于使用结构复杂的双室电解池, 并且需要比较昂贵的 $\text{Et}_4\text{NClO}_4/\text{DMSO}$ 支持电解质体系.

图3 Baran 课题组的电化学条件下杂环芳烃的三氟甲基化反应

Figure 3 Trifluoromethylation of heterocyclic aromatic hydrocarbons under electrochemical conditions from Baran group

针对以上电化学三氟甲基化反应的不足, 2019 年曾程初课题组^[3]发展了一种通过廉价易得的溴离子为氧化还原催化剂诱导形成三氟甲基自由基的方法, 实现了缺电子杂环的电催化 Minisci 三氟甲基化反应. 与直接电化学三氟甲基化反应相比, 该方法可以更为有效地调控三氟甲基自由基的形成速率, 从而获得更高产率的产物(图 4). 此外, 电催化的 Minisci 三氟甲基化可在单室电解池中进行, 溴离子不仅作为电催化剂, 也是导电盐, 从而避免了外加支持电解质的大量使用.

基于循环伏安法分析和控制实验的结果, 作者认为该反应的机理是溴离子先经阳极氧化形成 Br_2 分子, 氧化三氟甲基亚磺酸盐为磺酰次溴酸 **5** 或磺酰溴 **6**. 随后,

6 在阴极还原, 再生溴离子的同时脱去一分子 SO_2 得到关键的三氟甲基自由基. 所生成的三氟甲基自由基先与喹喔啉酮 **3a** 发生自由基加成转变为中间体 **7**, 再在阳极氧化生成三氟甲基化产物 **4a** (图 4).

经由醇的活化断裂 $\text{C}-\text{O}$ 键是有机合成的挑战. 2020 年, 王毅等^[4]发现胍基甲酸烷基酯能在较低电位下电化学氧化断裂其中的 $\text{C}-\text{O}$ 键, 形成烷基自由基, 从而用作烷基自由基前体, 实现电化学条件下杂环芳烃的直接 Minisci 烷基化反应 (图 5). 这种电合成方法在单室电解槽中较低电位下进行, 避免了化学氧化剂的使用, 副产物只有氮气、二氧化碳和氢气. 此外, 底物适用性比较广, 来源于伯、仲和叔醇的胍基甲酸酯都可与喹喔啉酮发生 Minisci 烷基化反应, 但胍基甲酸甲酯并不断裂其中的 $\text{C}-\text{O}$ 键. 该方法对于苯并喹喔啉酮、吡嗪酮、喹唑酮、异喹啉、喹啉、菲啶等含氮杂环也有很好的兼容性.

胍基甲酸烷基酯为烷基自由基前体在电化学条件下发生 Minisci 烷基化反应的机理如图 5 所示. 胍基甲酸烷基酯在阳极经过连续的氧化和脱质子化, 分别生成胍基羧酸酯 **13** 和重氮羧酸酯 **14**, 再裂解释放一分子氮气,

形成烷氧酰基自由基 **15**. 烷氧酰基自由基 **15** 脱去一分子二氧化碳, 产生烷基自由基 **16** 后再与含氮杂环发生 Minisci 烷基化反应得到对应的 Minisci 烷基化产物 **10** (图 5).

烷基自由基除通过电氧化形成外, 也可通过电还原产生. *N*-羟基邻苯二酰亚胺酯 (NHPI 酯) 是一种多功能的 sp^3 碳自由基前体, NHPI 酯可以在温和的条件下通过电化学还原脱羧产生烷基自由基. 2019 年, 曾程初课题组^[5]报道了镍催化的电化学还原 NHPI 酯与喹喔啉酮的脱羧偶联反应. 以 $\text{Ni}(\text{II})\text{Cl}_2$ 为电还原催化剂, 在单室电解池中恒电流电解 NHPI 酯 **18** 与喹喔啉酮 **17** 的混合物, 可方便地制备 3-酰基取代的喹喔啉酮衍生物 **19**. 该方法具有较好的底物普适性和官能团兼容性, 对一级、二级、三级脂肪族羧酸, 包括氨基酸衍生的 NHPI 酯都具有很好的普适性, 可以获得高达 91% 产率的 3-烷基化的喹喔啉酮 **19**. 可能的机理如图 6 所示, 催化剂 $\text{Ni}(\text{II})$ 在阴极被还原成 $\text{Ni}(\text{I})$, 再与 NHPI 酯 **18** 发生单电子转移, 或者 NHPI 酯 **18** 在阴极被直接还原, 脱去一分子 CO_2 的同时产生烷基自由基 **20**. 与此同时, $\text{Ni}(\text{II})$ 作为 Lewis 酸与喹喔啉酮形成复合物 **21a**, 该复合物与自由基 **20**

图 4 曾程初课题组的电化学条件下杂环芳烃的三氟甲基化反应

Figure 4 Trifluoromethylation of heterocyclic aromatic hydrocarbons under electrochemical conditions from Zeng group

图5 王毅课题组的电化学条件下 Minisci 烷基化反应

Figure 5 Minisci alkylation reaction under electrochemical conditions from Wang group

图6 曾程初课题组的镍催化电化学还原脱羧

Figure 6 Nickel-catalyzed electrochemical reductive decarboxylation from Zeng group

发生自由基加成形成加合物 **22**, 最后经由阳极氧化生成 Minisci 烷基化产物 **19**。

随后, 雷爱文课题组^[6]以对甲苯磺酸为添加剂, 实现了含氮杂环芳烃(包括喹啉、异喹啉、菲啶等)与 NHPI 酯在直接电解条件下的电化学 Minisci 烷基化反应, 且反应中 NHPI 酯可不经分离。此外, 该反应也可通过流动电解装置进行克量级反应。电子自旋共振(EPR)实验和循环伏安分析表明, NHPI 酯先在阴极还原成 NHPI 酯的阴离子自由基 **27**, 进而分解成烷基自由基 **28**。烷基自由基 **28** 接着与质子化的喹啉 **25a** 发生自由基加成, 在阳极氧化芳构化形成产物 **26**(图 7)。2020 年, 汪清民等^[7]也报道了 NHPI 酯与喹喔啉酮的电化学脱羧偶联反应。来源于链状羧酸、环羧酸、伯羧酸、仲羧酸和叔羧酸的 NHPI 酯都是合适的底物。该反应无需质子酸或者 Lewis 酸来活化含氮杂环。此反应也可用 3 伏的干电池为电源, 由此表明无需专用的设备有机电化学合成也可实现(图 8)。

2020 年, Jensen 和 Buchwald 等^[8]利用微流控的氧化还原中性电化学平台(μ RN-eChem)成功地在两个电极上分别产生活性中间体, 并发生所希望的氧化还原中性反

应。微米级通道可以提供可控的、快速的物质传输机会。该反应的关键在于两电极之间只能相距 25 μm , 这样的电极间距有助于两电极上分别产生的稳态自由基和瞬态自由基偶联, 从而实现成对电合成。在这种微流控的氧化还原中性电化学平台上, NHPI 酯 **38** 直接在阴极被还原脱羧形成烷基自由基 **40**, 然后与含氮芳杂环 **37** 发生自由基加成形成加合物 **41**。与此同时, 电催化剂在阳极被氧化成其氧化态, 该氧化态的催化剂与加合物 **41** 发生均相电子转移, 将 **41** 氧化为最终产物 **39**(图 9)。该方法的局限性在于设备比较复杂, 同时必须严格控制阴阳电极之间的距离, 当两电极之间的距离过近容易短路, 而电极之间的距离过远时自由基容易分解。

重氮盐在电化学还原条件下也可形成芳基自由基, 因而可作为芳基自由基的前体化合物。2019 年, 曾程初课题组^[9]利用重氮盐作为芳基自由基来源, 无需外加催化剂和氧化剂, 在单室电解池中实现了电化学条件下的 Minisci 芳基化反应(图 10)。通过与光氧化还原催化条件下的 Minisci 芳基化反应进行比较, 证明了电化学成对电合成可以替代可见光诱导的光氧化还原催化的 Minisci 芳基化反应。该电化学 Minisci 芳基化反应在恒

图 7 雷爱文课题组的电化学还原脱羧

Figure 7 Electrochemical reductive decarboxylation from Lei group

图8 汪清民课题组的电化学还原脱羧

Figure 8 Electrochemical reductive decarboxylative from Wang group

图9 微流控的氧化还原中性电化学平台上的NHPI酯的还原脱羧

Figure 9 Electrochemical reductive decarboxylative of NHPI ester in μ RN-eChem

图 10 曾程初课题组的重氮盐电化学还原反应

Figure 10 Electrochemical reductive of aryldiazonium salts from Zeng group

电流条件下的单室电解槽进行, 底物范围较广, 当使用流动电解槽时, 能够很方便地规模化制备抗菌药物 TN82. 该研究表明, 电化学反应中电极实际起了和光催化剂相同的作用, 但与可见光诱导的光氧化还原催化相比, 电化学合成的特色在于电极(阳极和阴极)的电位可自由调控, 不依赖于光催化剂自身的属性. 此外, 反应后处理过程中光催化剂需要分离, 而电极只需要简单地从溶液中移除.

基于循环伏安法分析和控制实验的结果, 作者认为该反应可能经历两种反应途径. 如图 10 所示, 芳烃重氮盐 43 经由阴极还原形成的芳基自由基 46, 先与喹喔啉酮衍生物发生自由基加成形成关键中间体 47, 接着中间体 47 直接在阳极氧化芳构化成对应的产物 44(途径 1). 除此成对电合成途径外, 中间体 47 也可与芳烃重氮盐 43 发生均相电子转移得到产物 44, 同时形成芳烃重氮自由基 45(途径 2). 由于此自由基链反应也可形成芳烃重氮自由基 45, 因此催化量的电量就可实现此反应.

同年, 雷爱文课题组^[10]也报道了喹喔啉与芳基重氮盐在成对电合成条件下的 Minisci 芳基化反应. 在单室电解池中, 无需外加氧化剂和催化剂, 实现了喹喔啉和重氮盐的电化学还原偶联反应. 该方法可以获得高达

92%的产率, 并且可以直接以原位生成的芳基重氮盐为原料. 由于苯胺易得, 同时避免了重氮盐预先制备的步骤, 使得这一方法在实际应用中具有巨大的潜力. 该方法的局限性在于需要过量酸的使用.

基于电子顺磁共振研究和循环伏安法分析的结果, 作者认为该反应的机理如图 11 所示, 喹喔啉 48 在阴极被还原生成相应的自由基阴离子 52. 同时, 芳基重氮盐在阴极被还原生成芳基自由基 51. 芳基自由基 51 和喹喔啉自由基阴离子 52 通过自由基偶联生成中间体 53, 随后该中间体在阳极被氧化和脱质子生成最终产物 50.

2 电/光协同作用的 Minisci 烷基化反应

有机电合成和可见光诱导的光催化合成都涉及到单电子转移, 二者各有优势. 电化学和光化学的结合可能实现仅用电化学或光化学难以实现的反应, 近年来受到学者们的极大关注.

2019 年, 徐海超课题组^[11]报道了杂环芳烃与有机三氟硼酸钾间的 Minisci 烷基化反应. 选择 20 W 的 LED 光源, 以 $[\text{Mes-Acr}^+]\text{ClO}_4^-$ 为光催化剂, 三氟乙酸为添加剂, 在单室电解槽中恒电流电解杂环芳烃 54 和烷基三氟硼酸 55 混合物, 可以得到 34%~91%产率的对应

图 11 雷爱文课题组的重氮盐的电化学还原反应

Figure 11 Electrochemical reductive of aryldiazonium salts from Lei group

Minisci 烷基化产物 **56**. 该反应具有很好的底物普适性, 一级、二级和三级烷基三氟硼酸盐均能够对多种杂芳烃进行官能团化, 同时具有生理活性的化合物如伏立康唑、喜树碱、法舒地尔和奎宁也能够实现区域选择性和化学选择性的单烷基化反应.

此反应机理如图 12 所示. 激发态的光催化剂 Mes-Acr^{+*} 和有机三氟硼酸盐之间通过单电子转移产生烷基自由基 **57** 和 $\text{Mes-Acr}^{\bullet}$ 自由基, 烷基自由基 **57** 与质子化的杂环芳烃 **54a** 发生自由基加成生成中间体 **58**, 该阳离子中间体 **58** 脱去质子后与光催化剂 Mes-Acr^{+} 作用得到烷基化产物, 同时形成 $\text{Mes-Acr}^{\bullet}$ 自由基. $\text{Mes-Acr}^{\bullet}$ 自由基在阳极被氧化生成基态的光催化剂 Mes-Acr^{+} . 该反应的优势在于, 通过具有氧化还原活性的激发态的光催化剂来氧化形成烷基自由基. 由于激发态的光催化剂和产生的烷基自由基寿命短, 只能瞬间存在, 因此烷基自由基的光催化形成可以避免其过氧化. 同时, 电化学氧化再生光催化剂避免了常规光催化反应中外加氧化剂的使用.

König 等^[12]发现, 羧酸与 Ce(IV) 形成的配合物在光照作用下, 能够发生连续的配体到金属离子间的电子转移(LMCT)和脱羧过程形成碳自由基. 在此基础上徐海超课题组^[13]以羧酸为烷基自由基前体, 将光氧化还原

诱导的自由基形成与电化学氧化相结合, 实现了光/电协同作用下 Ce 催化的杂环芳烃 **59** 与脂肪酸 **60** 间的脱羧 Minisci 烷基化反应(图 13). 选择 392 nm LEDs (10 W) 光源, 在单室电解槽中以 5 mol% 的 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 为光催化剂, 等物质的量的 HCl 为酸性添加剂, 以 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 作为支持电解质, 在 HFIP/TFE (3:2) 的溶剂体系中进行恒电流电解, 可以分离得到 91% 产率的目标化合物. 值得注意的是, 此光/电协同作用下的杂环芳烃与脂肪酸间脱羧 Minisci 烷基化反应, 只需要 2 倍物质的量的酸, 而以过硫酸盐为氧化剂时需要 10 倍物质的量的酸. 控制实验表明, 光照、电流和 Ce 催化剂的使用对反应的成功与否至关重要.

光/电协同作用下 Ce 催化的 Minisci 烷基化反应机理如图 13 所示. 阳极氧化形成的 Ce(IV) 先与羧酸作用形成复合物 **62**, 该复合物在光的作用下发生配体到 Ce 离子间的电子转移(LMCT)形成羧基自由基 **63**, 经脱羧形成碳自由基 **64**. 该自由基与质子化的 4-甲基喹啉 **59a** 发生自由基加成, 再氧化芳构化形成最终产物 **61**.

以 4CzIPN 为光催化剂, 单烷基草酸酯为碳自由基前体, 基于相似的光/电协同作用下的脱羧过程, 徐海超课题组也实现了单烷基草酸酯 **67** 与杂环芳烃 **66** 间的脱羧 Minisci 烷基化反应^[14].

图 12 徐海超课题组的有机三氟硼酸盐的 Minisci 光电烷基化反应

Figure 12 Photoelectrochemical Minisci alkylation of organotrifluoroborates from Xu group

2020 年, Ackermann 课题组^[15]也实现了电化学和光化学协同作用下的三氟甲基化反应. 他们将电氧化和光氧化还原催化相结合, 在无外加化学氧化剂的温和条件下生成三氟甲基自由基, 再与未活化的芳烃和杂芳烃进行 C—H 三氟甲基化反应. 这种方法避免了昂贵和有毒的化学氧化剂的使用. 该方法对于含有呋喃、噻吩、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚和喹啉等的杂环化合物, 具有高选择性和高转化率(图 15).

Minisci 反应中的自由基除氧化还原形成外, 也可经由氢原子转移(HAT)过程产生. 2020 年 Lambert 和同事^[16]报道了一种位置选择性的醚的电/光催化的 C—H 官能团化方法. 三氢苯环丙烯(TAC)阳离子经电化学氧化和可见光激发产生的激发态 TAC 自由基二价阳离子. 能够夺取醚中 α -位的氢, 产生相应的烷基自由基, 从而实现醚的 α -C—H 的官能团化. 在最优条件下, 醚不仅可与异喹啉、喹啉、吡啶等缺电子杂环发生 Minisci 烷

基化反应, 还可与烯、炔等不饱和烃发生碳氢双官能团化反应; 而与吡啶和嘌呤等含氮杂环反应时, 则形成对应的 C—N 偶联产物. 该类反应若通过直接电解则具有很大的挑战性, 原因在于生成的烷基自由基中间体比底物更容易被氧化, 而电/光催化协同作用能够保持低浓度的活性氧化剂, 从而延长自由基的寿命, 使其易于进行后续反应.

此反应的机理如图 16 所示, TAC 阳离子 I 经电化学氧化生成 TAC 离子自由基 II, 进一步在光的作用下形成激发态的离子自由基 III. 接着 III 与醚 76 的 α -C—H 发生氢转移反应, 产生对应的烷基自由基 79 和质子化的 TAC 中间体 IV. TAC 中间体 IV 脱质子重新产生 I, 完成催化剂循环. 而形成的烷基自由基 79 与异喹啉 77 发生自由基加成反应形成新的氮自由基中间体 80, 进一步被氧化、脱质子得到最终的目标产物 78.

图 13 徐海超课题组的羧酸的 Minisci 光电烷基化反应

Figure 13 Photoelectrochemical Minisci alkylation of carboxylic acids from Xu group

此后不久, 徐海超课题组^[17]则以光/电协同作用下生成的氯自由基为氢原子转移试剂(HAT)来产生碳自由基, 实现了杂环芳烃和脂肪烷烃的 Minisci 烷基化反应. 该光电反应在装备有 RVC 阳极和铂阴极的单室电解槽中恒电流电解条件下进行, 以 392 nm 的 LED 为光源. 结果表明, 光照、通电和酸的存在是必不可少的. 该方法避免了金属催化剂、化学氧化剂和有毒的氯气的使用, 对多种杂环芳烃以及活化及非活化的 C(sp³)—H 供体具有较好的兼容性. 由于 Cl₂ 分子是通过连续不断的阳极氧化缓慢生成, 浓度低, 由此降低了反应过程中烷基自由基被氯气淬灭形成氯代烷烃等副反应的发生.

此反应的机理如图 17 所示, 氯离子首先被阳极氧化生成 Cl₂, 经光照裂解产生氯自由基, 其与 C(sp³)—H 供体 **82** 发生自由基取代反应形成亲核性的碳自由基 **84**. 该碳自由基 **84** 接着与质子化的杂芳烃 **81** 发生自由基加成生成中间体 **85**. 再在氯自由基的作用下, 生成最终产物 **83**.

3 电化学 Minisci 酰基化反应

与电化学条件下的 Minisci 烷基化反应相比, 电化学条件下的 Minisci 酰基化反应的例子较少. 此外, 酰基的引入将活化杂环, 使多酰基化反应更易进行. 因此, 当缺电子含氮杂环上存在多个反应位点时, 选择性的 Minisci 单酰基化是合成中的挑战.

2017 年, 曾程初课题组^[18]报道了电化学催化条件下选择性的 Minisci 单酰基化反应. 以 NH₄I 为氧化还原催化剂, 在单室电解池中恒电流电解 α-酮酸 **87** 与苯并吡嗪的混合物, 方便地制备了 2-酰基取代的苯并吡嗪衍生物. 这种方法采用廉价易得的卤素离子为氧化还原催化剂, 避免了氧化剂和金属催化剂的使用. 同时, 该方法具有很好的底物普适性和官能团兼容性. 除苯并吡嗪外, 吡嗪、哒嗪、吡啶和喹啉等缺电子杂环都可在优化条件下与芳基或脂肪链取代的 α-酮酸反应生成对应的单酰基化产物 **88**. 此电化学方法也被证明优于常规的 Minisci 酰基化反应. 例如, 当 6-溴苯并吡嗪在电化

图 14 徐海超课题组的烷基草酸酯的 Minisci 光电烷基化反应

Figure 14 Photoelectrochemical Minisci alkylation of alkyl oxalates by Xu group

图 15 Ackermann 课题组的光电协调的三氟甲基化反应

Figure 15 Photoelectrochemical trifluoromethylation from Ackermann group

学条件下与丙酮酸反应时, 能够以 62% 的产率选择性地得到 2-乙酰基取代的产物; 而在通常的 $\text{AgNO}_3/(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化条件下, 分别以 36% 和 31% 的产率得到 2-和 3-乙酰基取代的产物的混合物。

基于循环伏安法分析和控制实验的结果, 作者认为该反应的机理是, α -酮酸与缺电子含氮杂环首先形成对应的 α -酮酸负离子 **89** 和质子化的含氮杂环 **86**。接着, α -酮酸负离子 **89** 与碘离子经由阳极氧化生成的碘单质反

应, 生成酰基次碘酸 **90**。该活泼中间体不稳定, 均裂成碘自由基和 α -羰基羧基自由基, 进而脱羧成酰基自由基 **91**。酰基自由基与质子化的含氮杂环 **86** 发生自由基加成生成 **92**, 并进一步氧化芳构化生成酰基化产物 **88** (图 17)。

随后, 2019 年该课题组^[19]也实现了镍催化的 α -酮酸与芳香族缺电子杂环的电化学 Minisci 酰基化反应 (图 19)。循环伏安分析表明, 该反应很可能是经由配体到

图 16 Lambert 课题组的杂芳烃与醚的电-光催化交叉偶联反应

Figure 16 Photoelectrochemical cross-coupling reaction of heteroarenes with ethers by Lambert group

中心金属离子的电荷转移(LMET)机制来产生酰基自由基。如图19所示,二价镍在 α -酮酸的存在下首先被阳极氧化形成三价镍络合物 **96**。接着三价镍络合物 **96** 发生分子内配体-金属的电荷转移转化为 α -羰基羧基自由基 **97**,同时再生二价金属镍。 α -羰基羧基自由基 **97** 脱羧形成的酰基自由基 **98** 与杂环 **93** 发生自由基加成,进而被氧化芳构化得到产物 **95**。该反应在恒流条件下的单室电池中进行,虽然产率相对较低,但是避免了银催化剂与过量氧化剂的使用。

2020年,徐海超课题组^[13]将有机电化学和光催化结合在一起,也实现了杂芳烃的 Minisci 氨甲酰化反应。以胺甲酰基甲酸 **101** 为酰基自由基前体,2,4,5,6-四(9-咔唑基)-间苯二腈(4-CzIPN)为光氧化还原催化剂,在455 nm LED光源作用下恒电流电解可,很好地在4-甲基喹啉的2位引入氨甲酰基(86%分离产率)。研究表明,该方法具有很好的底物普适性,*N*-伯、仲和叔碳取代的胺甲酰基甲酸都可方便地与各种缺电子含氮杂环反应。

反应时喹啉和吡啶能够选择性地 在 2-位生成单官能团化的产物。该方法可扩展到克量级反应,也适用于药物分子的后期功能化。

此反应可能的机理如图20所示。4-CzIPN在可见光的作用下形成激发态的4-CzIPN*,该物种的氧化电位为1.35 V,可以将胺甲酰基甲酸根 **103** ($E_{p/2}^{Ox}=1.17$ V vs SCE)氧化为对应的羧酸自由基 **104**,进而脱羧并与质子化的喹啉 **100a** 发生自由基加成形成阳离子自由基中间体 **106**,同时光催化剂自身被还原,淬灭为4-CzIPN阴离子自由基。与质子化的产物 **102** ($E_{p/2}^{red}=-0.72$ V vs SCE)相比,4-CzIPN具有更低的还原电位($E_{p/2}^{red}=-1.22$ V vs SCE),4-CzIPN氧化自由基 **107**在热力学上是不利的,因此与喹啉发生自由基加成形成的阳离子自由基 **106**,通过脱质子再氧化芳构化形成产物是不太可能的。其可能的反应是阳离子自由基中间体 **106** 先与还原态的4-CzIPN阴离子自由基发生电子转移,形成二氢喹啉 **108**,再在阳极氧化形成产物 **102**。

图 17 徐海超课题组的杂环芳烃和脂肪烷烃的脱氢交叉偶联反应

Figure 17 Photoelectrochemical dehydrogenative cross-coupling of heteroarenes with aliphatic from Xu group

图 18 曾程初课题组的电催化 Minisci 酰基化反应

Figure 18 Electrocatalytic Minisci acylation reaction from Zeng group

4 结论

亲核性的碳自由基与缺电子含氮芳杂环间发生的 Minisci 自由基取代反应, 可以直接向缺电子杂环上引

入烷基、芳基、酰基、三氟甲基、羟甲基等取代基, 因而在药物化学和有机合成化学中得到了广泛的应用. 本文根据碳自由基的类型及其产生方式, 按电化学条件下 Minisci 烷基化反应、电/光协同作用下的 Minisci 烷基化

图 19 曾程初课题组的镍催化 Minisci 电化学酰基化反应
Figure 19 Nickel-catalyzed electrochemical Minisci acylation from Zeng group

图 20 徐海超课题组的光电 Minisci 氨甲酰化反应
Figure 20 Photoelectrochemical Minisci carbamoylation reaction from Xu group

反应以及电化学条件下 Minisci 酰基化反应三方面, 综述了近几年来电化学条件下的 Minisci 反应研究进展, 并对其反应机理进行了介绍. 从中可以看出, 电化学条件下的 Minisci 反应, 一方面可以避免大量氧化剂和过渡金属催化剂使用, 另一方面, 电化学技术的采用可以自由调节电流密度的大小, 从而调控反应进程, 常常可以获得比传统化学条件下更高的产率. 而电化学与可见光诱导的光氧化还原催化反应的结合, 可进一步调控自由基中间体的有效形成和反应的选择性, 将使得 Minisci 反应更原子经济, 更绿色高效, 更符合“绿色化学”的宗旨.

References

- [1] (a) Duncaton, M. A. J.; Estiarte, M. A.; Johnson, R. J.; Cox, M.; O'Mahony, D. J. R.; Edwards, W. T.; Kelly, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6354.
(b) Elwahi, A. H. M.; Abbas, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1.
(c) Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinummo, M. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575.
(d) Liew, S. T.; Yang, L.-X. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 1078.
- [2] O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11868.
- [3] Dou, G.-Y.; Jiang, Y.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2392.
- [4] Gao, Y.-Y.; Wu, Z.-G.; Yu, L.; Wang, Y.; Pan, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10859.
- [5] Lian, F.; Xu, K.; Meng, W.; Zhang, H.-N.; Tan, Z.-M.; Zeng, C.-C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14685.
- [6] Liu, Y.-C.; Xue, L.-W.; Shi, B.-Y.; Bu, F.-X.; Wang, D.; Lu, L.-J.; Shi, R.-Y.; Lei, A.-W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14922.
- [7] Niu, K.-K.; Song, L.-Y.; Hao, Y.-K.; Liu, Y.-X.; Wang, Q.-M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11673.
- [8] Mo, Y.-M.; Lu, Z.-H.; Rughoobur, G.; Patil, P.; Gershenfeld, N.; Akinwande, A. I.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Science* **2020**, *368*, 1352.
- [9] Jiang, Y.-Y.; Dou, G.-Y.; Zhang, L.-S.; Xu, K.; Little, R. D.; Zeng, C.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5170.
- [10] Wang, P.; Yang, Z.-L.; Wang, Z.-W.; Xu, C.-Y.; Huang, L.; Wang, S.-C.; Zhang, H.; Lei, A.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15747.
- [11] Yan, H.; Hou, Z.-W.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4592.
- [12] Yatham, V. Y.; Bellotti, P.; König, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3489.
- [13] Lai, X.-L.; Shu, X.-M.; Song, J.-S.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10626.
- [14] Xu, F.; Lai, X.-L.; Xu, H.-C. *Synlett* **2020**, *32*, 369.
- [15] Qiu, Y.-A.; Scheremetjew, A.; Finger, L. H.; Ackermann, L. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 3241.
- [16] Huang, H.; Strater, Z. M.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1698.
- [17] Xu, P.; Chen, P.-Y.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14275.
- [18] Wang, Q.-Q.; Xu, K.; Jiang, Y.-Y.; Liu, Y.-G.; Sun, B.-G.; Zeng, C.-C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5517.
- [19] Ding, H.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *J. Catal.* **2020**, *381*, 38.

(Fan, Y.)