通过光催化亚磷酸酯介导的 α -二酮脱氧过程实现的沃尔夫重排反应和施陶丁格法合成 β -内酰胺

郭林* 夏吾炯*

(哈尔滨工业大学(深圳)理学院 城市水资源与水环境国家重点实验室 广东深圳 518055)

Wolff Rearrangement and Staudinger Synthesis of β -Lactams via Photocatalytic Phosphite-Mediated Deoxygenation of α -Diketones

Guo, Lin* Xia, Wujiong*

(State Key Lab of Urban Water Resource and Environment, School of Science, Harbin Institute of Technology (Shenzhen), Shenzhen, Guangdong 518055)

碳氧键的化学选择性脱氧反应是有机化学中的基本反应之一。特别是对于酮类化合物的还原脱氧,由于酮类物质在具有生物活性的天然产物合成以及石油和生物质原料的转化中应用广泛,因此该领域的研究吸引了越来越多人的关注^[1]。然而,由于碳氧双键(C=O)所具有的高键能和高氧化还原电位,直接活化非常困难。实验室和工业规模的脱羰还原反应目前仍然高度依赖于经典的克莱门森还原法(Zn/Hg, HCl)^[2]以及沃尔夫-凯西纳还原法^[3],这两种传统的还原方法则存在反应的官能团容忍度差等问题。如何在温和的条件下实现羰基的还原且使反应兼具普适性和实用性仍是一个亟待解决的难题。

可见光驱动的光氧化还原催化近年来成为了活化和断裂共价键的有力工具,其特有的反应温和性和无与伦比的高反应活性,使其能够完成一些传统有机合成方法难以实现的转化反应^[4]。例如,温和条件下利用磷酰基的 β -断裂途径可以促进羧酸或苯醇类物质碳氧单键的直接光氧化还原裂解,得到有合成价值的酰基或苯基自由基中间体(Scheme 1, a)。利用该合成策略,朱成建课题组^[5]和 Doyle 课题组^[6]分别实现了由羧酸向醛和酮的直接转化。然而,可见光的光氧化还原催化策略还从未应用到对碳氧双键(C=O)的直接脱氧还原。

近年来,河南师范大学化学化工学院江智勇课题组一直致力于发展高效的二腈基吡嗪类有机光催化剂双氰基吡嗪衍生的发色团(DPZ),将基于高活性自由基反应途径的可见光氧化还原催化作为驱动反应的手段,特

别是在羰基还原领域,成功实现了一系列极具挑战性的化学转化过程,包括醛、酮与乙烯基吡啶的不对称还原偶联^[7],以及 α -二酮和 α -羰基酮亚胺的不对称催化还原等^[8]。最近,该团队基于磷介导碳氧键活化的研究思想,利用 α -二酮与亚磷酸酯产生的五配位二噁磷中间体,在光氧化还原作用下发生碎裂开环得到 α -羰基卡宾,随后经过沃尔夫重排形成关键的烯酮结构(Scheme 1, b)^[9]。该策略可进一步通过施陶丁格法合成 β -内酰胺,为 β -内酰胺类抗生素和天然产物活性分子核心结构的快速构建提供新的合成思路。

(a) Conventional methods

(b) Photocatalytic phosphite-mediated deoxygenation

图式 1 光驱动的碳氧键活化反应

Scheme 1 Photocatalytic C—O bond activation

作者首先以苯偶酰和亚磷酸三乙酯分别作为模板底物和脱氧试剂,在 3 W 的蓝色发光二极管(LED)照射和氩气氛围下,以二氰基吡嗪类衍生物 DPZ 为光敏剂,苯偶酰经历了脱氧和沃尔夫重排过程,得到的烯酮中间

* Corresponding authors. E-mail: guolin@hit.edu.cn; xiawj@hit.edu.cn. Published online October 10, 2021.

体进而被乙醇捕获, 最终生成 α,α -二苯基乙酸乙酯, 分离收率高达 90%。值得一提的是, 千分之一的光敏剂用量即可实现该反应的催化循环过程。作者随后对底物的适用范围进行了拓展。使用不同的醇或硫醇可以制备相应的烷基酯产物; α -二酮芳环上的给电子和吸电子取代基均可以很好地耐受, 总体而言苯环上具有给电子基团的底物产率较高, 反映了不同取代基对苯环迁移能力的影响。此外, 利用亚胺与烯酮[2+2]环加成的施陶丁格法是迄今为止合成 β -内酰胺最实用的策略之一^[10]。在相似的反应条件下用亚胺代替醇类, 可以以极高的收率获得 β -内酰胺产物。该反应同样展现了良好的普适性, 作者用此法合成了 25 种不同的四元环 β -内酰胺, 其中包括两个具有强效抗菌和抗真菌活性的 β -内酰胺分子。另外, 醛亚胺、酮亚胺以及包含在稠环中的环状亚胺均为可行的底物(Scheme 2)。为了展示该方法的应用潜力, 作者成功将施陶丁格合成法放大到 1.0 mmol, 收率并未有明显下降; 之后再经过氢化铝锂还原, 能够有效得到最终产物氮杂环丁烷。

图式 2 沃尔夫重排反应和施陶丁格法合成 β -内酰胺

Scheme 2 Wolff rearrangement and Staudinger synthesis of β -lactams

作者随后进行了反应机理研究, 五配位二噁磷中间体的存在以及 α -羰基卡宾转化为烯酮的沃尔夫重排过程, 为机理推测提供了坚实的实验证据。作者还进行了循环伏安曲线、Stern-Volmer 荧光猝灭实验和密度泛函理论(DFT)计算。基于此, 他们提出了可能的反应机理

(Scheme 3)。 α -二酮与亚磷酸酯原位产生的五配位二噁磷中间体在受光激发的光敏剂 DPZ*作用下进行光氧化还原分解, 得到三线态 α -羰基卡宾物种, 它与单线态 α -羰基卡宾处于快速平衡状态。单线态卡宾引发沃尔夫重排过程形成关键的烯酮中间体, 用醇捕获烯酮生成 α,α -二苯基乙酸酯, 而用亚胺捕获则会发生施陶丁格[2+2]环加成过程, 得到有价值的 β -内酰胺产物。

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Possible reaction mechanism

综上, 江智勇课题组利用二腈基吡嗪类光敏剂 DPZ 与亚磷酸酯协同作用, 成功开发了一种羰基碳氧双键的直接脱氧策略。经过关键的沃尔夫重排过程形成烯酮中间体, 并将其有效应用于 α -芳基酸酯和 β -内酰胺的制备。该策略反应效率高, 条件温和, 底物适用范围广, 今后有望在复杂生物活性分子的合成方面发挥重要作用。

References

- [1] Sheldon, R. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 950.
- [2] Clemmensen, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, *47*, 681.
- [3] Wolff, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 86.
- [4] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [5] Zhang, M.; Xie, J.; Zhu, C. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3517.
- [6] Stache, E. E.; Ertel, A. B.; Rovis, T.; Doyle, A. G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11134.
- [7] Cao, K.; Tan, S. M.; Lee, R.; Yang, S.; Jia, H.; Zhao, X.; Qiao, B.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5437.
- [8] Lin, L.; Bai, X.; Ye, X.; Zhao, X.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13842.
- [9] Yang, H.; Li, H.; Wei, G.; Jiang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19696.
- [10] Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930.

(Zhao, C.)