

荧光染料和镍协同催化的脱羧羰基化反应

余卫国^{*,a} 王灵娜^b 俞晓聪^b 罗书平^{*,b}^(a) 浙江药科职业大学 药物化学研究所 浙江宁波 315100^(b) 浙江工业大学 绿色化学合成技术国家重点实验室培育基地 杭州 310014

摘要 在荧光染料与镍协同催化下,以 *N*-苯甲酰琥珀酰亚胺类化合物为羰基化试剂,实现了 α -氨基酸的脱羧羰基化反应.该反应以较好的收率(最高可达 78%)合成了 16 种含 α -氨基酮的衍生物,光转化效率最高可达 3.25×10^{-1} mmol/(kW·h).此外,提出了该光催化反应的可能机理: α -氨基酸在可见光催化下生成 α -氨基烷基自由基,并进入镍催化循环中,经过氧化加成和还原消除过程后生成 α -氨基酮类化合物.该反应可以在温和条件下合成不同种类的 α -氨基酮类化合物,显示了良好的底物适应性,可能在含有 α -氨基酮的药物分子合成及肽的化学修饰等方面具有很广泛的应用价值.

关键词 光催化;镍催化;单电子转移;脱羧偶联反应

Fluorescent Dye/Nickel Synergistic Catalytic Decarboxylative Carbonylation Reaction

Yu, Weiguo^{*,a} Wang, Lingna^b Yu, Xiaocong^b Luo, Shuping^{*,b}^(a) Institute of Medicinal Chemistry, Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo, Zhejiang 315100^(b) State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry-Synthesis Technology, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014

Abstract The decarboxylative carbonylation of α -amino acids was carried out with *N*-benzoyl succinimide as the carbonylation reagent under the synergistic catalysis of fluorescent dye/nickel catalysts. In this reaction, 16 kinds of α -amino ketone-containing derivatives were synthesized with good yields (up to 78%), and the light conversion efficiency was up to 3.25×10^{-1} mmol/(kW·h). In addition, the possible mechanism of the photocatalytic reaction was proposed: α -amino carboxylic acid was catalyzed by visible light to form α -amino alkyl radicals, which entered the nickel catalytic cycle and produced α -amino ketone target compound via oxidation addition and reduction elimination process. The reactions could generate a variety of α -amino ketones with broad substrate scope under mild conditions and might have widespread use in synthesis of α -amino ketone-containing drug molecules and peptide modifications.

Keywords photocatalysis; nickel catalysis; single electron transfer; decarboxylative coupling reaction

α -氨基酮是有机合成化学和药物化学中非常重要的支架,它们存在于许多生物活性天然产物和药物制剂中^[1],例如含有手性 α -氨基酮结构的天然产物卡西酮,它是从阿拉伯茶中分离出的单胺生物碱^[2],含有 α -氨基酮结构的药物化合物包括用作麻醉剂的氯胺酮^[3]、用于治疗抑郁症的安非他酮和治疗心脑血管疾病的普拉格雷(图1)^[1a,4],因此如何制备 α -氨基酮的方法被广泛研究.

α -氨基酮合成的传统方法有 α -酮亚胺的氢化反应、

烯醛和亚胺的交叉偶联反应、烯烃和烯醇醚的氢化反应以及一些以酮作为反应前体的合成方法. Sun 等^[5]开发了氮杂环卡宾(NHC)催化的烯醛和活化的酮亚胺的对映选择性氮杂安息香反应. Wen 等^[6]发现通过布朗斯特酸催化 α -酮亚胺进行高效区域选择性和对映选择性转移氢化和二酮的还原胺化,以高收率(最高>99%)、优异的区域选择性(最高>99:1)和对映选择性(最高 98% ee 值)制备了一系列手性 α -氨基酮. Prasad 等^[7]通过由 *N*-

* Corresponding authors. E-mail: yuwgzjpu@yeah.net; luoshuping@zjut.edu.cn

Received October 13, 2021; revised November 24, 2021; published online December 2, 2021.

Project supported by the Basic Public Welfare Fund of Zhejiang Province (No. LGG21H300001) and the Scientific Research Fund of Zhejiang Provincial Education Department (No. Y201432790).

浙江省基础公益基金(No. LGG21H300001)和浙江省教育厅科研基金(No. Y201432790)资助项目.

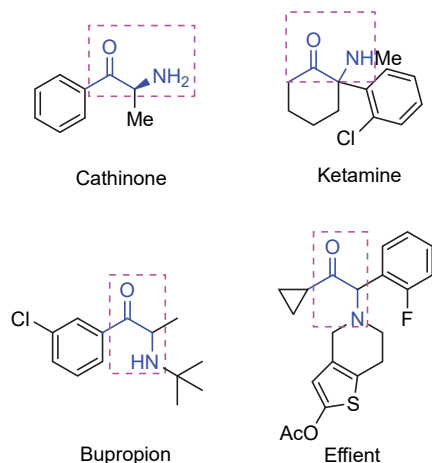


图1 含有 α -氨基酮单元的代表性生物活性化合物和药物
Figure 1 Typical biologically active compounds and drugs containing α -amino ketone units

溴代琥珀酰亚胺(NBS)和二甲基亚砜(DMSO)相互作用产生了具有活性的 $\text{Me}_2\text{S}^+-\text{O}-\text{Br}$, 进一步探索合成具备 α -氨基酮结构的化合物. Guha等^[8]在2015年开发了一种无金属一锅法制备 α -氨基酮的策略, 以苄型仲醇与胺为底物, NBS为氧化剂, 制备了几种在药学上有重要应用价值的 α -氨基酮类化合物.

α -氨基酸是肽和蛋白质的基本片段, 自然界中含量丰富. 对 α -氨基酸的化学修饰已经成为化学生物学中一种常用的手段. 鉴于 α -氨基酮化合物在医药和化学研究中重要应用价值, 通过高效、绿色和廉价的途径合成这类化合物具有重要意义. 如何通过对 α -氨基酸来制备 α -氨基酮引起了我们极大兴趣.

近年来, 以自由基为中间体的催化反应研究成为了热点, 化学家对光催化自由基反应研究日渐深入^[9], 其中可见光驱动催化反应研究尤为广泛. 可见光驱动的光催化反应常用于自由基中间体的产生, 使得各种重要化学转化成为可能. 肖聪等课题组^[10]报道了光促镍催化反应制备醚化反应及碳碳键转化为碳杂键的反应; 陈锦杨等^[11]报道了有机染料再可见光促进的羰基化反应的应用; 周明东等^[12]详细综述了可见光诱导烷基羧酸及其衍生物脱羧偶联反应; 2020年, Du课题组^[13]通过使用NHC和光催化剂, 对 α -氨基酸和苯甲醛进行催化, 可得到结构多样的 α -氨基酮, 并阐述了光催化反应的机理^[14].

在上述研究基础上, 尝试以 α -氨基酸作为自由基前体, 进行光催化脱羧羰基化反应, 制备 α -氨基酮和含氧杂环羰基化合物. 在本工作中, 使用荧光染料作为光催化剂, 和有机金属镍化合物协同催化, 以 α -氨基酸和一些含氧杂环羧酸为底物制备 α -氨基酮化合物和含氧杂环羰基化合物.

1 结果与讨论

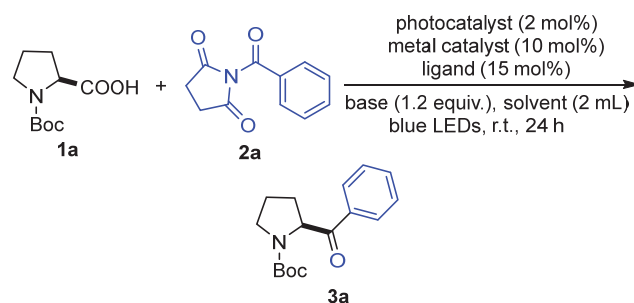
1.1 反应条件的筛选

α -氨基酸底物与 *N*-琥珀酰亚胺衍生物的光催化偶联反应通用的反应方法为: α -氨基酸底物(0.2 mmol)、*N*-琥珀酰亚胺衍生物(0.4 mmol)、光催化剂(2 mol%)、镍催化剂(10 mol%)、氮配体(15 mol%)、碱(0.24 mmol)以及除氧溶剂(2 mL)在隔绝空气情况下, 利用氩气保护, 用蓝色 LED 灯(20 W)在室温下照射混合物 24 h.

实验条件的优化: 在实验条件优化的过程中, 首先以 Boc-*L*-脯氨酸(0.2 mmol)和 *N*-苯甲酰基琥珀酰亚胺(0.4 mmol)为底物进行条件优化. 在氩气氛围下, 以 4CzIPN (2 mol%)为光催化剂, $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (10 mol%)为催化剂, dtbbpy (15 mol%)为氮配体, Cs_2CO_3 (1.2 equiv.)为碱, 二甲基乙酰胺(DMAc) (2 mL)为反应溶剂, 在室温下用 20 W 的 420 nm 的 LED 灯为光源照射 24 h, 可以得到 α -氨基酮产物, 液相产率为 53%(试验结果如表 1 所示). 由表 1 可知, 光催化剂 4CzIPN 对反应的催化效果最好. 然后通过试验进行了溶剂筛选, 选用了 DMAc、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等七种溶剂进行光催化反应, 实验结果如表 2 所示, 溶剂筛选的结果表明 DMAc 是最合适的反应溶剂(表 2, Entry 1).

表1 光催化反应的光敏剂筛选^a

Table 1 Photosensitizers optimization for photocatalytic reactions



Entry	Photocatalyst	Yield ^b / % of 3a
1	4CzIPN	53
2	4DPAIPN	24
3	4CzIPA	15
4	5CzBN	n.r. ^c
5	3CzClIPN	n.r. ^c
6	3DPAIPN	n.r. ^c

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), photocatalyst (2 mol%), $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (10 mol%), dtbbpy (15 mol%), Cs_2CO_3 (0.24 mmol) in DMAc (2 mL), blue LED, r.t., 24 h. ^b Product yield determined by HPLC using diethyl phthalate as the internal standard. ^c No product.

随后, 尝试使用一系列不同类型的碱来代替 Cs_2CO_3 , 筛选的结果表明 Cs_2CO_3 是最适合反应进行的碱(表 3). 对反应条件进一步筛选, 发现当改变氮配体和

表2 光催化反应的溶剂筛选^a

Table 2 Solvent optimization for photocatalytic reactions

Entry	Solvent	Yield ^b / % of 3a
1	DMAc	53
2	DMF	12
3	DMSO	18
4	THF	n.r. ^c
5	CH ₃ CN	n.r. ^c
6	PhCH ₃	16
7	1,4-Dioxane	n.r. ^c

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), 4CzIPN (2 mol%), Ni(acac)₂ (10 mol%), dtbbpy (15 mol%), Cs₂CO₃ (0.24 mmol) in solvent (2 mL), blue LED, r.t., 24 h. ^b Product yield determined by HPLC using diethyl phthalate as the internal standard. ^c No product.

表3 光催化反应的碱筛选^a

Table 3 Base optimization for photocatalytic reactions

Entry	Base	Yield ^b / % of 3a
1	Cs ₂ CO ₃	53
2	K ₂ HPO ₄	17
3	DIPEA	n.r. ^c
4	K ₂ CO ₃	32
5	Et ₃ N	n.r. ^c
6	Pyridine	n.r. ^c

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), 4CzIPN (2 mol%), Ni(acac)₂ (10 mol%), dtbbpy (15 mol%), base (0.24 mmol) in DMAc (2 mL), blue LED, r.t., 24 h. ^b Product yield determined by HPLC using diethyl phthalate as the internal standard. ^c No product.

有机金属镍催化剂种类, 会影响反应的收率, 当选取 NiCl₂•DME 为催化剂, dtbbpy 为氮配体, 可以以 68% 的收率得到 α -氨基酸产物(表 4, Entry 2). 条件筛选还表明空气对反应的进行有显著的负面影响(表 4, Entry 8), 这可能是因为反应过程中会有自由基的产生, 而自由基一般在空气氛围下不能稳定存在. 此外, 由表 4 的结果可知, 光催化剂、光源、镍催化剂、氮配体和碱对反应起

表4 以 Cs₂CO₃ 为碱的光反应条件筛选^aTable 4 Optimization for photocatalytic reactions using Cs₂CO₃ as base

Entry	PC (2 mol%)	Metal catalyst and ligand	Yield ^b / % of 3a
1	4CzIPN	Ni(acac) ₂ /dtbbpy	53
2	4CzIPN	NiCl ₂ •DME/dtbbpy	68
3	4CzIPN	NiCl ₂ •DME/dppf	10
4	4CzIPN	NiCl ₂ •DME/1,10-phen	n.r. ^c
5	4CzIPN	NiCl ₂ •DME	n.r. ^c
6	4CzIPN	dtbbpy	n.r. ^c
7	None	NiCl ₂ •DME/dtbbpy	n.r. ^c
8 ^d	4CzIPN	NiCl ₂ •DME/dtbbpy	n.r. ^c
9 ^e	4CzIPN	NiCl ₂ •DME/dtbbpy	n.r. ^c
10 ^f	4CzIPN	NiCl ₂ •DME/dtbbpy	n.r. ^c

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), 4CzIPN (2 mol%), nickel catalyst (10 mol%), ligand (15 mol%), Cs₂CO₃ (0.24 mmol) in DMAc (2 mL), blue LED, r.t., 24 h. ^b Product yield determined by HPLC using diethyl phthalate as the internal standard. ^c No product. ^d Air condition. ^e No light. ^f No base.

着至关重要的作用, 条件缺一不可(表 4, Entries 5~10).

经过一系列条件筛选实验后, 得出最佳的实验条件是: α -氨基酸底物(0.2 mmol)、*N*-苯甲酰基琥珀酰亚胺(0.4 mmol)、光催化剂 4CzIPN (2 mol%)、镍催化剂 NiCl₂•DME (10 mol%)、氮配体 dtbbpy (15 mol%)、Cs₂CO₃ (1.2 equiv.)以及除氧溶剂 DMAc (2 mL), 在室温条件下用 20 W 的 420 nm LED 灯进行光照.

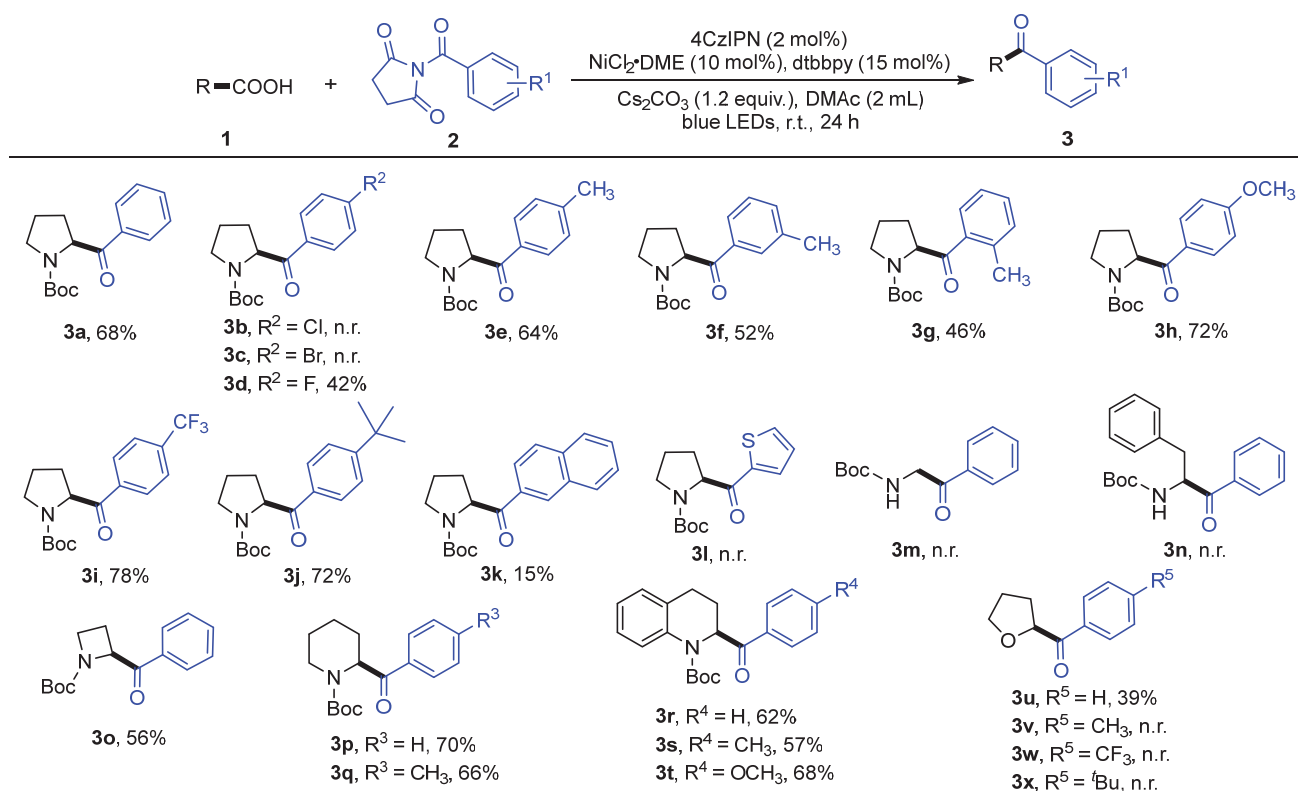
1.2 反应底物的拓展

在最佳的反应条件下, 选择不同类型的 *N*-苯甲酰基琥珀酰亚胺及类似物与 α -氨基酸和含氧杂环羧酸为底物来探究反应的适用范围(Scheme 1). 从底物拓展的结果表明, 对位卤素取代的 *N*-苯甲酰基琥珀酰亚胺并没有表现出良好的耐受性, 只能得到对位氟取代的产物, 收率为 42% (Scheme 1, **3d**). 该反应还受到空间效应的影响, 相比对位取代的甲基底物, 间位和邻位取代的相应目标产物的产率存在一定程度的下降(Scheme 1, **3e**~**3g**). 对于对位含有给电子基团(甲基 **3e**、甲氧基 **3h**、叔丁基 **3j**), 或者是对位含有吸电子基团(三氟甲基 **3i**), 反应表现出良好的适用性, 几乎可以以定量的分离收率得到相应的产物, 收率为 64%~78%. β 位萘基及 α 位噻吩取代甲酰琥珀酰亚胺底物, 进行本反应均未表现出良好的普适性, 萘基取代的底物仅得到 15% 的产率.

进一步探究了对羧酸底物的适用性, 发现非环状的氨基酸(Scheme 1, **3m**, **3n**)在该反应体系中仍不适用, 这是因为活泼氢主要存在于非环状氨基酸的氮原子上, 使得反应后的产物不具备稳定性. 对于四元和六元氮杂环的羧酸, 例如 2-氮杂环丁烷甲酸(Scheme 1, 产物 **3o**)和 2-哌啶甲酸(Scheme 1, 产物 **3p**)也能够顺利地进行相应的脱羧羰基化反应. 通过试验, 发现 2-哌啶甲酸的产率要高于 α -氨基酸, 分离收率达 70%, 这是因为六元环的稳定性要高于五元环和四元环. 对于 2-喹啉甲酸(Scheme 1, 产物 **3r**), 也是能够在反应体系中兼容的, 并可以得到中等以上的分离收率. 但是含氧杂环羧酸如 2-四氢呋喃甲酸(Scheme 1, 产物 **3u**)在体系中的兼容性较差, 产物的分离收率为 39%.

1.3 反应机理的探究

为了进一步探究光催化反应的机理, 进行了一系列机理探究实验. 采用荧光淬灭实验可以直观地了解到在反应体系中是哪种组分和光催化剂进行作用, 从而引发反应. 由实验结果可知(图 2), Boc-*L*-脯氨酸阴离子对激发态的光催化剂有很明显的还原淬灭现象, 而底物 **2a** 对光催化剂的淬灭不明显. 通过查阅之前报道过的文献可知, 光催化剂 4CzIPN 的激发态具有强氧化性质 ($E_{1/2}^{PC^*/PC^{+}} = +1.35$ V vs. SCE)^[15], 能够将 *L*-Boc-脯氨酸



图式 1 光催化偶联反应底物的拓展

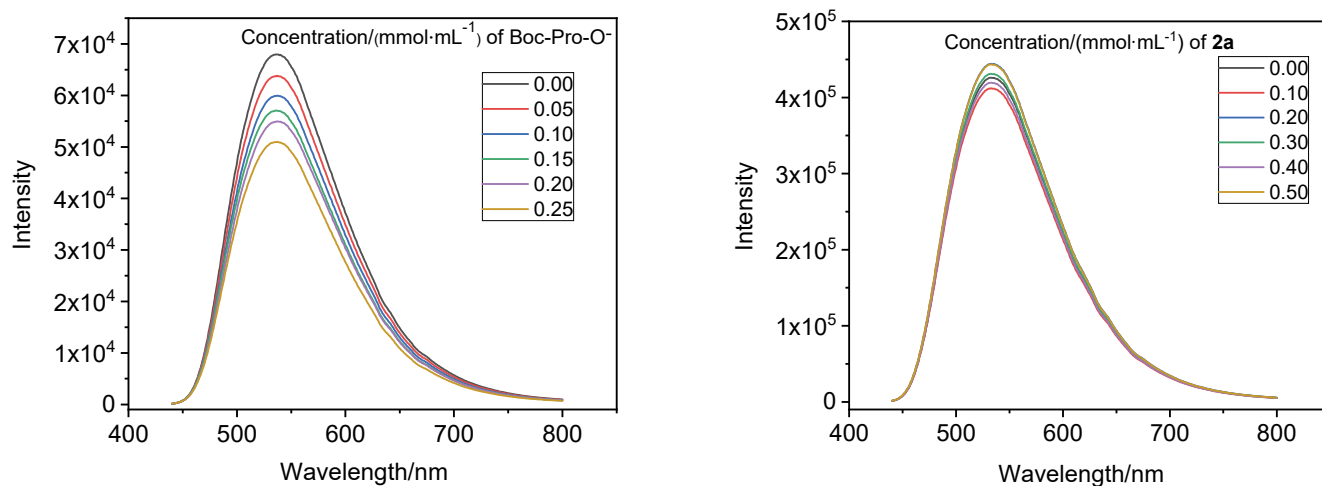
Scheme 1 Expansion of substrates for photocatalytic coupling reaction
n.r. means no product

图 2 荧光淬灭实验图

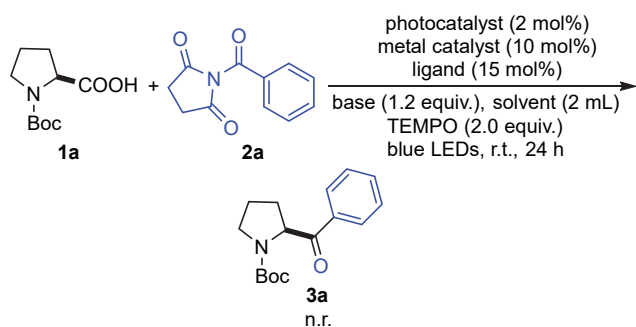
Figure 2 Fluorescence quenching experiment diagram

阴离子(Boc-Pro-OCs, $E_{\text{red}} = +0.95 \text{ V vs. SCE}$)^[16]氧化得到 α -氨基烷基自由基。

此外,以 Boc-L-脯氨酸为底物做了自由基捕捉实验,在反应体系中加入 2.0 equiv. 的自由基捕捉剂四甲基哌啶氧化物(TEMPO)时,并没有得到相应的脱羧羧基化产物(Scheme 2)。经高效液相色谱(HPLC)分离、高分辨质谱(HRMS)检测捕捉后的产物,发现了质荷比为

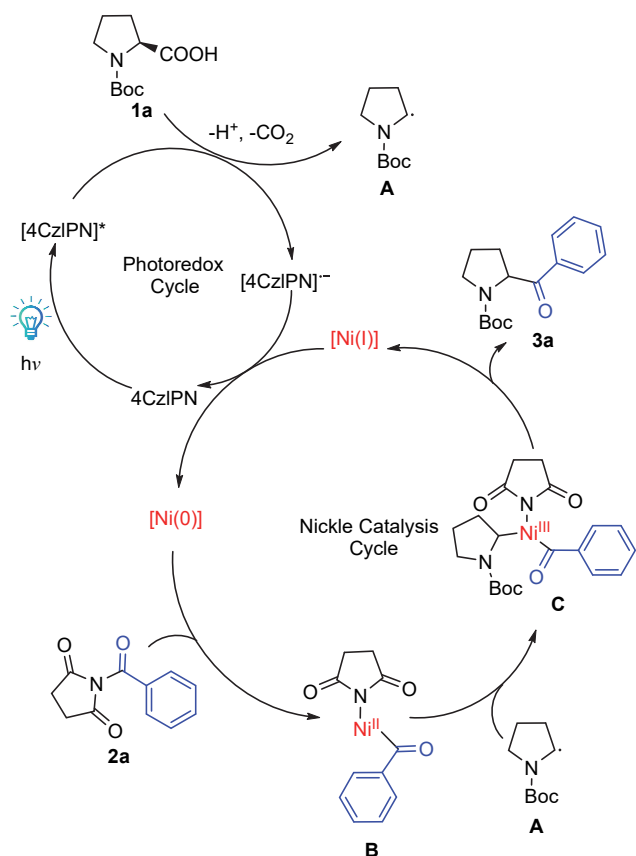
326.4771 的产物。这进一步证明了反应过程中涉及 α -氨基烷基自由基的产生。通过对前人的报道^[17]和以上机理实验的研究,推测反应通过以下途径进行的(Scheme 3):在 LED 灯的辐照下,基态的光催化剂 4CzIPN 被激发到达激发态(4CzIPN)*, L-Boc-脯氨酸(1a)在碱性条件下反应生成 L-Boc-脯氨酸阴离子,然后被激发的光催化剂氧化,脱羧释放出一分子 CO₂ 后生成 α -氨基烷基自由

基 **A**. 随后, 带有负电荷的 4CzIPN 将 Ni(I) 还原为 Ni(0), 完成光催化循环. 在镍催化循环中, *N*-苯甲酰基琥珀酰亚胺 (**2a**) 被原位生成的 Ni(0) 络合物所捕获, 通过氧化加成形成了中间体 **B**, 随后 α -氨基烷基自由基 **A** 氧化加成得到中间体 **C**. 最后通过还原消除得到了最终产物 **3a** 和 Ni(I) 络合物.



图式 2 自由基的捕捉实验

Scheme 2 Experiment of free radical capture
n.r. means no product



图式 3 反应的可能机理

Scheme 3 Possible mechanism of reaction

2 结论

以 α -氨基酸和 *N*-琥珀酰亚胺衍生物为底物, 在蓝光照射下, 通过 4CzIPN 和镍协同催化的方法实现了 α -

氨基酸的脱羧羰基化反应. 通过该实验方法得到了 16 种 α -氨基酮化合物. 研究表明在该反应体系中, α -氨基烷基自由基是通过激发态的 4CzIPN 和 α -氨基酸阴离子之间的单电子转移过程得到. 该自由基在镍催化循环中, 经过氧化加成和还原消除得到目标产物 α -氨基酮化合物. 此方法反应原料易得、操作简便、反应条件温和, 研究方案在肽/蛋白质化学修饰及相关药物研发领域具有广泛潜在应用价值.

3 实验部分

3.1 仪器和试剂

所有反应均使用预干燥的 Schlenk 管在氩气氛围下进行. ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 使用 Bruker Advance III (500 MHz) 型核磁共振仪, 在常温下测定, 以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 作溶剂, TMS 作内标. IR 用 VECTOR-22 型傅里叶变换红外光谱仪测定. 高分辨质谱使用 Bruker Esquire-LC (ESI-MS) 质谱仪测定. 熔点由 X-4 型数字显示显微熔点仪测定, 温度未经校正. 实验所用的试剂均为市售分析纯.

3.2 实验方法

3.2.1 *N*-芳香酰基琥珀酰亚胺 **2a**~**2l** 的制备

在干燥烧瓶中加入丁二酰亚胺 (3.0 mmol, 1.0 equiv.)、三乙胺 (6.0 mmol, 2.0 equiv.)、4-二甲氨基吡啶 (0.75 mmol, 0.25 equiv.), 并用 20 mL 的二氯甲烷溶解, 将该溶液降温至 0°C , 搅拌 5 min. 随后在 0°C 的剧烈搅拌下, 向反应混合物中缓慢滴加酰氯 (3.3 mmol, 1.1 equiv.). 滴加完毕后, 反应混合物在室温条件下搅拌 12 h. 反应完全后, 反应混合物用盐酸 (1.0 mol/L, 10 mL) 淬灭, 水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 干燥有机相后减压蒸馏, 浓缩获得固体沉淀物, 最后用甲苯重结晶以获得纯净产物 [18].

3.2.2 脱羧羰基化反应过程

配有磁力搅拌的干燥史莱克管中加入 α -氨基酸底物 (0.2 mmol)、*N*-苯甲酰基琥珀酰亚胺及类似物 (0.4 mmol)、4CzIPN (2 mol%)、 $\text{NiCl}_2\cdot\text{DME}$ (10 mol%)、dtbbpy (15 mol%)、 Cs_2CO_3 (0.24 mmol) 以及 DMAc (2 mL). 密封隔绝空气, 使用双排管对体系进行三次抽换气, 使史莱克管内充满氩气, 并且加上氩气球使管内外保持气压稳定. 然后用一盏蓝色 LED 灯 (20 W) 在室温下照射混合物 24 h. 反应结束后, 打开史莱克管, 以饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯萃取反应体系, 分离出的有机相先用无水 Na_2SO_4 干燥, 再经减压蒸馏, 采用柱层析 [乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:5$)] 分离纯化浓缩后的混合物, 即可得到 α -氨基酮类化合物 **3a**~**3u**.

2-苯甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3a**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 100~101 °C (Lit.^[13] 101~103 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.15~7.91 (m, 2H), 7.65~7.38 (m, 3H), 5.27 (dd, *J*=73.4, 9.2, 3.5 Hz, 1H), 3.81~3.41 (m, 2H), 2.39~2.25 (m, 1H), 2.01~1.87 (m, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.26 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[13]报道一致.

2-(4-氟苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3d**): 浅黄色液体, 产率 42%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.12~7.92 (m, 2H), 7.15 (dt, *J*=20.8, 8.6 Hz, 2H), 5.23 (ddd, *J*=82.1, 9.0, 3.6 Hz, 1H), 3.74~3.40 (m, 2H), 2.39~2.24 (m, 1H), 2.01~1.80 (m, 3H), 1.47 (s, 4H), 1.27 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[13]报道一致.

2-(4-甲基苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3e**): 红色固体, 产率 64%. m.p. 87~88 °C (Lit.^[19] 85~86 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.98~7.79 (m, 2H), 7.34~7.20 (m, 2H), 5.25 (ddd, *J*=70.2, 9.2, 3.4 Hz, 1H), 3.74~3.41 (m, 2H), 2.41 (d, *J*=12.4 Hz, 3H), 2.35~2.23 (m, 1H), 1.97~1.86 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (s, 6H). 核磁表征结果与文献[20]报道一致.

2-(3-甲基苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3f**): 粉色液体, 产率 52%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.88~7.70 (m, 2H), 7.37 (ddt, *J*=18.3, 14.9, 7.6 Hz, 2H), 5.27 (ddd, *J*=81.0, 9.1, 3.5 Hz, 1H), 3.74~3.44 (m, 2H), 2.42 (d, *J*=18.4 Hz, 3H), 2.35~2.25 (m, 1H), 2.01~1.87 (m, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.29 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[17]报道一致.

2-(2-甲基苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3g**): 黄色液体, 产率 46%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.85~7.59 (m, 1H), 7.39 (dtd, *J*=22.2, 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.33~7.22 (m, 2H), 5.12 (ddd, *J*=37.2, 9.0, 3.5 Hz, 1H), 3.77~3.43 (m, 2H), 2.48 (d, *J*=2.2 Hz, 3H), 2.28~2.15 (m, 1H), 1.97~1.83 (m, 3H), 1.49 (d, *J*=4.0 Hz, 4H), 1.38 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[21]报道一致.

2-(4-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3h**): 浅黄色液体, 产率 72%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.05~7.86 (m, 2H), 7.02~6.87 (m, 2H), 5.23 (ddd, *J*=84.6, 9.1, 3.6 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=12.8 Hz, 3H), 3.73~3.43 (m, 2H), 2.37~2.21 (m, 1H), 2.00~1.82 (m, 3H), 1.46 (s, 4H), 1.26 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[21]报道一致.

2-(4-三氟甲基苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3i**): 浅黄色液体, 产率 78%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (dd, *J*=18.3, 7.9 Hz, 2H), 7.35~7.22 (m, 2H), 5.38~5.14 (m, 1H), 3.75~3.42 (m, 2H), 2.41 (d, *J*=14.9

Hz, 3H), 2.36~2.24 (m, 1H), 1.99~1.86 (m, 3H), 1.46 (d, *J*=8.7 Hz, 4H), 1.27 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[21]报道一致.

2-(4-叔丁基苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3j**): 淡黄色液体, 产率 72%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (dd, *J*=27.3, 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, *J*=15.6, 8.2 Hz, 2H), 5.26 (ddd, *J*=87.9, 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.75~3.42 (m, 2H), 2.38~2.23 (m, 1H), 2.01~1.86 (m, 3H), 1.46 (s, 4H), 1.34 (d, *J*=13.3 Hz, 9H), 1.27 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[21]报道一致.

2-(2-萘甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(**3k**): 黄色液体, 产率 15%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.53 (d, *J*=30.2 Hz, 1H), 8.11~7.86 (m, 3H), 7.60 (ddt, *J*=28.5, 15.1, 7.3 Hz, 2H), 7.21~7.00 (m, 1H), 5.46 (ddd, *J*=84.5, 9.3, 3.5 Hz, 1H), 3.86~3.43 (m, 3H), 2.52~2.32 (m, 1H), 2.05~1.95 (m, 2H), 1.51 (d, *J*=11.4 Hz, 4H), 1.28 (s, 5H). 核磁表征结果与文献[20]报道一致.

2-苯甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(**3o**): 白色固体, 产率 56%. m.p. 78~79 °C (Lit.^[22] 77~79 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.59 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 5.27 (ddd, *J*=337.6, 9.7, 5.8 Hz, 1H), 4.09~3.92 (m, 2H), 3.15~2.91 (m, 1H), 2.15 (ddt, *J*=11.2, 8.9, 5.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H). 核磁表征结果与文献[22]报道一致.

2-苯甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(**3p**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 103~105 °C (异丙醇中重结晶) (Lit.^[23] 105 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J*=14.4 Hz, 2H), 7.63~7.36 (m, 3H), 5.57 (d, *J*=104.6 Hz, 1H), 4.19~3.81 (m, 2H), 3.39~3.08 (m, 1H), 2.34~1.98 (m, 2H), 1.87~1.55 (m, 3H), 1.52~1.31 (m, 9H). 核磁表征结果与文献[23]报道一致.

2-(4-甲基苯甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(**3q**): 浅黄色液体, 产率 66%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.78~5.37 (m, 1H), 4.18~3.83 (m, 2H), 3.41~3.03 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.33~2.10 (m, 1H), 1.86~1.55 (m, 3H), 1.45 (dd, *J*=13.2, 6.9 Hz, 9H). 核磁表征结果与文献[23]报道一致.

2-苯甲酰基-3,4-二氢喹啉-1-甲酸叔丁酯(**3r**): 浅黄色液体, 产率 62%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (dd, *J*=7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.59 (dt, *J*=24.2, 7.4 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J*=27.0, 7.6 Hz, 2H), 7.25~7.06 (m, 4H), 6.02~5.44 (m, 1H), 4.85 (dd, *J*=51.6, 16.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J*=35.5, 16.2 Hz, 1H), 3.30~3.20 (m, 1H), 3.08~3.00 (m, 1H), 1.53 (s, 5H), 1.34 (s, 4H). 核磁表征结果与文献

[23]报道一致。

2-(4-甲基苯甲酰基)-3,4-二氢喹啉-1-甲酸叔丁酯 (**3s**): 黄色固体, 产率 57%. m.p. 122~123 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (dd, *J*=8.0, 4.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.24~7.14 (m, 3H), 7.13~7.06 (m, 1H), 6.01~5.43 (m, 1H), 4.94~4.75 (m, 1H), 4.53 (dd, *J*=25.2, 16.1 Hz, 1H), 3.22 (tdd, *J*=23.8, 13.8, 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, *J*=15.2 Hz, 3H), 1.53 (s, 5H), 1.34 (s, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 198.43, 155.07, 154.45, 144.10, 134.99, 133.39, 132.70, 132.01, 129.46, 128.27, 124.6, 126.69, 125.96, 80.70, 60.40, 56.70, 54.90, 44.59, 31.73, 30.73, 28.46, 28.26, 21.70; IR (KBr) ν: 2971, 2945, 1692, 1679, 1250, 1223, 1158, 952, 871, 769 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅NNaO₃ [M+Na]⁺ 374.4333, found 374.4328.

2-(4-甲氧基苯甲酰基)-3,4-二氢喹啉-1-甲酸叔丁酯 (**3t**): 淡黄色固体, 产率 68%. m.p. 116~117 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (dd, *J*=8.0, 4.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.24~7.14 (m, 3H), 7.13~7.06 (m, 1H), 6.01~5.43 (m, 1H), 4.94~4.75 (m, 1H), 4.53 (dd, *J*=25.2, 16.1 Hz, 1H), 3.22 (tdd, *J*=23.8, 13.8, 6.9 Hz, 2H), 2.44 (d, *J*=15.2 Hz, 3H), 1.53 (s, 5H), 1.34 (s, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 198.86, 155.08, 154.42, 135.32, 134.94, 133.11, 131.93, 132.01, 128.34, 127.48, 126.75, 125.98, 80.78, 60.39, 56.86, 55.12, 44.62, 31.63, 30.64, 28.23, 21.06, 14.23; IR (KBr) ν: 2969, 2944, 1693, 1680, 1249, 1225, 1159, 956, 875, 768 cm⁻¹; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅NNaO₄ [M+Na]⁺ 390.4323, found 390.4315.

苯基(2-四氢呋喃基)甲酮(**3u**): 浅黄色液体, 产率 39%. ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ: 8.09~7.99 (m, 2H), 7.60 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 5.28 (dd, *J*=8.4, 5.9 Hz, 1H), 4.03 (dq, *J*=37.8, 7.4 Hz, 2H), 2.31 (dt, *J*=15.4, 7.6 Hz, 1H), 2.17 (dq, *J*=13.0, 6.6 Hz, 1H), 2.00 (p, *J*=8.0, 7.5 Hz, 2H). 核磁表征结果与文献[20]报道一致。

3.2.3 荧光淬灭实验的过程

将光催化剂 4CzIPN (0.005 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(100 mL)中, 配置成浓度为 5×10⁻⁵ mol/L 的溶液, 并配置一系列不同浓度梯度的底物 **1a** 和 **2a** 的 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液, 然后进行 10 min 的超声, 使固体完全溶解。随后将完全溶解的溶液置于双排管下氮气鼓泡 30 min。将不同浓度梯度的 **1a** 和 **2a** 的 *N,N*-二甲基乙酰胺溶液定量, 多次注入装有光催化剂的比色皿中, 底物和光催化剂的溶液体积比为 1 : 1。所有的荧光数据都

是基于 420 nm 的激发波长下进行测试的。

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **3a**~**3u** 的 ¹H NMR、化合物 **3s** 和 **3t** 的 ¹³C NMR 图谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Bouteiller, C.; Becerril-Ortega, J.; Marchand, P.; Nicole, O.; Barré, L.; Buisson, A.; Perrio, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1111.
(b) Meltzer, P. C.; Butler, D.; Deschamps, J. R.; Madras, B. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1420.
(c) Myers, M. C.; Wang, Iera, J. A.; Bang, J.-K.; Hara, T.; Saito, S.; Zambetti, G. P.; Appella, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6152.
- [2] Brenneisen, R.; Fisch, H.; Koelbing, U.; Geissshusler, S.; Kalix, P. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1990**, *30*, 825.
- [3] Jamora, C.; Iravani, M. *Am. J. Ther.* **2010**, *17*, 511.
- [4] Carroll, F. I.; Blough, B. E.; Abraham P.; MILLS, A. C.; Helloman, J. A.; Wolckenhauer, S. A.; Decker, A. M.; Landavazo, A.; McElroy, K. T.; Navarro, H. A.; Gatch, M. B.; Forster, M. J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6768.
- [5] Sun, L.-H.; Liang, Z.-Q.; Jia, W.-Q.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5803.
- [6] Wen, W.; Zeng, Y.; Peng, L.-Y.; Fu, L.-N.; Guo, Q.-X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3922.
- [7] Prasad, P. K.; Reddi, R. N.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 500.
- [8] Guha, S.; Rajeshkumar, V.; Kotha, S. S.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 406.
- [9] (a) Miao, M.; Liao, L.-L.; Cao, G.-M.; Zhou, W.-J.; Yu, D.-G. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 1519.
(b) Ren, X.; Lu, Z. *Chin. J. Catal.* **2019**, *40*, 1003.
(c) Su, Z.; Guo, Y.; Chen, Q.-Y.; Zhao, Z.-G.; Nian, B.-Y. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 597.
(d) Xie, Q.; Hu, J. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 202.
(e) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 24.
(f) Zhang, H.-H.; Yu, S. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 832 (in Chinese).
(张洪浩, 俞寿云, 化学学报, **2019**, *77*, 832.)
(g) Liu, Y.-C.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 850 (in Chinese).
(刘玉成, 郑啸, 黄培强, 化学学报, **2019**, *77*, 850.)
- [10] (a) Xiao, C.; Xiao, W. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3004 (in Chinese).
(肖聪, 肖文精, 有机化学, **2020**, *40*, 3004.)
(b) Gui, Y.; Sun, L.; Lu, Z.-P.; Yu, D.-G. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 522.
(c) Li, Z.; Jin, J.; Huang, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 563 (in Chinese).
(李祯龙, 金健, 黄莎华, 有机化学, **2020**, *40*, 563.)
- [11] Chen, J.; Li, Y.; Mei, L.; Wu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3040 (in Chinese).
(陈锦杨, 李玉涵, 梅兰, 吴红谕, 有机化学, **2019**, *39*, 3040.)
- [12] Zhou, M.; Qin, P.; Jing, L.; Sun, J.; Du, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 598 (in Chinese).
(周明东, 覃丕涛, 经理珂, 孙京, 杜海武, 有机化学, **2019**, *40*, 598.)
- [13] Du, D.; Zhang, K.; Ma, R.; Chen, L.; Gao, J.; Lu, T.; Shi, Z.; Feng, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6370.
- [14] (a) Leitch, J. A.; Rossolini, T.; Rogova, T.; Maitland A. P.; Dixon, D. J. *ACS Cat.* **2020**, *10*, 2009.
(b) Shao, X.; Zheng, Y.; Tian, L.; Martín-Torres, I.; Echavarren, A. M.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9262.
(c) Li, X.; Zhang, Q.; Zhang, W.; Wang, Y.; Pan, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14360.

- (d) Peng, Q.; Guo, D.; Bie, J.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3767.
- (e) Xu, J.; Mou, C.; Zhu, T.; Song, B.; Robin-Chi, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3272.
- (f) Dirocco, D. A.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5904.
- [15] Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H.; Adachi, C. *Nature* **2012**, *492*, 234.
- [16] (a) Till, N. A.; Smith, R. T.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5701.
- (b) Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; Macmillan, D. W. C. *Science* **2014**, *345*, 437.
- (c) Zuo, Z.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257.
- [17] (a) Lu, J.; Pattengale, B.; Liu, Q.; Yang, S.; Shi, W.; Li, S.; Huang, J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13719.
- (b) Shu, C.; Mega, R. S.; Andreassen, B. J.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15430.
- [18] Cui, M.; Chen, Z.; Liu, T.; Wang, H.; Zeng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3819.
- [19] Zhou, Z. H.; Tang, Y. L.; Li, K. Y.; Liu, B.; Tang, C. C. *Heteroat. Chem.* **2003**, *14*, 603.
- [20] Lian, W.-F.; Wang, C.-C.; Kang, H.-P.; Li, H.-L.; Feng, J.; Liu, S.; Zhang, Z.-W. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1399.
- [21] Dieter, R. K.; Topping, C. M.; Nice, L. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2302.
- [22] Rayner, P. J.; Smith, J. C.; Denneval, C.; O'Brien, P.; Clarke, P. A.; Horan, R. A. *J. Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1354.
- [23] Li, C.; Ji, Y.; Cao, Q.; Li, J.; Li, B. *Synth. Commun.* **2017**, *47*, 1301.
- [24] Willand-Charnley, R.; Puffer, B. W.; Dussault, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5821.

(Cheng, F.)