

可见光促进重氮化合物参与的自由基反应

李 森 周 磊*

(中山大学化学学院 广州 510006)

摘要 重氮化合物是有机合成的一类重要中间体,具有丰富多样的化学转化.在过去几十年,以重氮化合物为金属卡宾前体的反应已取得了许多重要进展.与之相反,关于重氮化合物自由基反应的研究仍然较少.由于可见光氧化还原催化在温和条件下产生自由基的特性,将可见光氧化还原催化与重氮化合物结合,发展出了一些有别于经典卡宾过程的新反应,进一步拓展了重氮化合物在合成中的应用.总结了近五年来可见光促进重氮化合物参与自由基反应的进展,包括: (1)重氮化合物作为亲核试剂的反应, (2)重氮化合物作为卡拜等价物前体的反应, (3)重氮化合物作为自由基受体的反应, (4)重氮化合物作为自由基前体的反应.对反应机理的详尽分析,也有助于读者能更深入地了解重氮化合物参与自由基反应及相关可见光化学的基本特性.

关键词 可见光; 重氮化合物; 自由基; 合成

Visible Light-Promoted Radical Reactions of Diazo Compounds

Li, Sen Zhou, Lei*

(School of Chemistry, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006)

Abstract Diazo compounds have rich reactivity and are important synthetic intermediates in organic synthesis. Diazo compounds are commonly used as the precursors of transition metal carbenes, and the relative transition metal catalyzed reactions have achieved many important progresses in the past decades. In sharp contrast, radical reactions with diazo compounds as a key component are still less explored. Owing to the easy generation of diverse radical intermediates under mild conditions, visible-light photoredox catalysis has emerged as a powerful tool for organic synthesis. By the combination of visible light photoredox catalysis and diazo compounds, some novel reactions that different from the classical carbene processes have been developed, which further extend the synthetic applications of these reagents. The progresses of radical reactions of diazo compounds enabled by visible light photoredox catalysis in the past five years are summarized, including: (1) diazo compounds as the nucleophiles, (2) diazo compounds as the equivalents of carbyne precursors, (3) diazo compounds as the radical acceptors, and (4) diazo compounds as the radical precursors. We wish that the detailed discussion on the mechanism of the reactions would help the audiences to understand the features of radical reactions of diazo compounds and the relative visible light chemistry.

Keywords visible light; diazo compound; radical; synthesis

自从 Curtius^[1]在 1883 年首次制备重氮乙酸乙酯以来,重氮化合物已成为有机合成化学中最重要的试剂之一.重氮化合物中的重氮基有多个共振式,中间氮原子带正电荷,两端的碳和氮原子带部分负电荷,因此具有一定的亲核性.稳定的重氮化合物,其重氮基团至少要与一个吸电子基团相连.根据取代基的电性,稳定的重氮化合物可分为 Acceptor 型,双 Acceptor 型和 Donor/Acceptor 型三种(Scheme 1).重氮基团两端取代基的电性对其性质和反应活性有着非常大的影响. α -碳基重氮

化合物由于制备过程简便、易于保存,是使用最为广泛的一类重氮化合物,其卡宾碳上的负电荷可以离域到羰基上去,因此也比较稳定^[2].

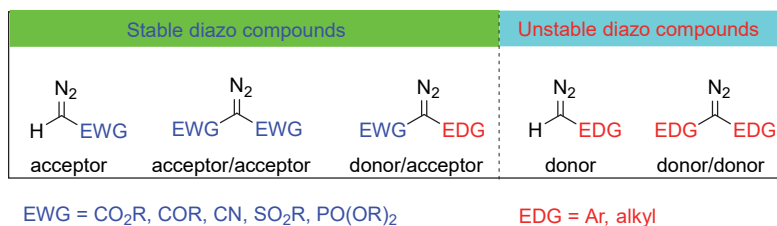
重氮化合物在过渡金属(主要包括铜、铑、钯、钇、金等)存在下,分解脱去氮气生成金属卡宾.金属卡宾是一类高活性的有机合成中间体,可以进行一系列转化,例如 X-H 键插入反应(X=C, N, O, S, Si 等)、环丙烷化反应、叶立德形成反应、Wolff 重排反应、Buchner 反应等^[3].重氮化合物在加热或高能量紫外光的照射下,

* Corresponding author. E-mail: zhoul39@mail.sysu.edu.cn

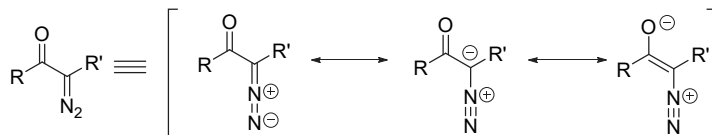
Received June 30, 2022; revised August 16, 2022; published online September 23, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871300).

国家自然科学基金(No. 21871300)资助项目.



Resonance structures of stable α -diazocarbonyl compounds:



图式 1 典型重氮化合物及其共振结构

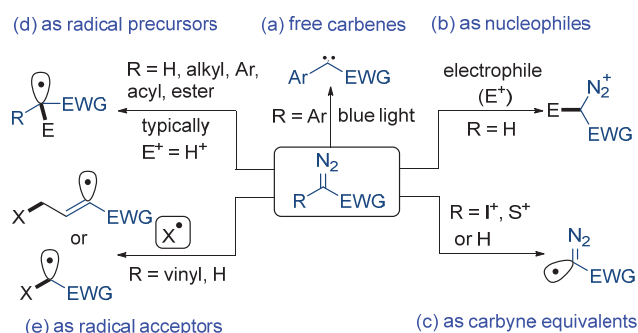
Scheme 1 Typical diazo compounds and resonance structures

也能够脱去氮气, 分解为自由卡宾. 2018 年, Davies^[4], 周磊^[5]以及 Koenigs^[6]等发现芳基重氮酯这类 Donor/Acceptor 型重氮化合物在蓝光的照射下就可以形成游离的卡宾中间体(Scheme 2a), 从而可以在无金属条件下实现传统金属卡宾的转化^[7]. 在这类反应中, 可见光仅作为一种能量来促进重氮化合物的分解, 并未涉及单电子转移生成自由基的过程.

可见光氧化还原催化由于其在温和条件下产生自由基的特性, 近年来受到人们的广泛关注^[8]. 将可见光氧化还原催化与重氮化合物结合, 也发展出了许多有别于金属卡宾中间体的新反应, 进一步拓展了该类试剂在有机合成中的应用. 本文将根据重氮化合物在反应中的角色, 从以下四个方面总结近五年来可见光促进重氮化合物的自由基反应方面的进展: (1) 作为亲核试剂(Scheme 2b); 与 Donor/Acceptor 型重氮化合物在蓝光照下直接分解不同, 单 Acceptor 型重氮化合物对可见光无吸收, 且亲核性较强, 因此可以和可见光条件下原位生成的亲电试剂发生加成. (2) 作为卡宾等价物前体(Scheme 2c); 高价碘以及硫鎓盐重氮化合物可以被激发态的光催化剂还原产生重氮自由基, 该物种被认为是卡宾的等价物, 因此可以进行自由基型卡宾的反应. (3) 作为自由基前体(Scheme 2d); 重氮化合物的卡宾碳能够与亲电试剂反应原位生成重氮盐, 随后被单电子还原从而生成碳自由基. (4) 作为自由基受体(Scheme 2e); 重氮化合物的卡宾碳能够接受亲电性自由基的加成, 脱去氮气从而生成新的碳自由基. 当重氮基团旁边连有烯烃时, 自由基更易于加成到双键上, 在氮气离去的驱动下发生自由基自旋中心迁移进而生成烯基自由基.

1 重氮化合物作为亲核试剂的反应

重氮化合物的卡宾碳带有部分的负电荷, 因此具有

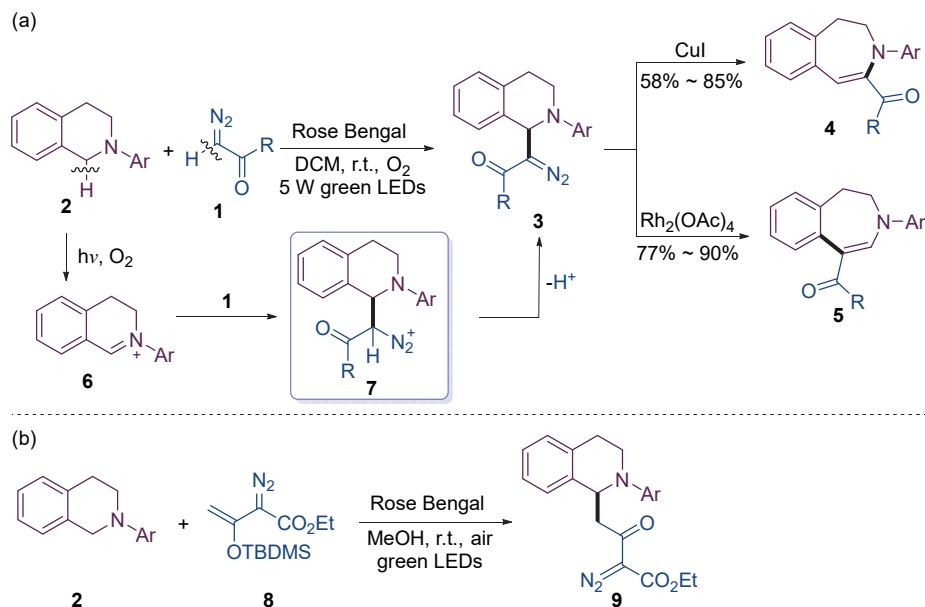


图式 2 可见光促进重氮化合物的新转化

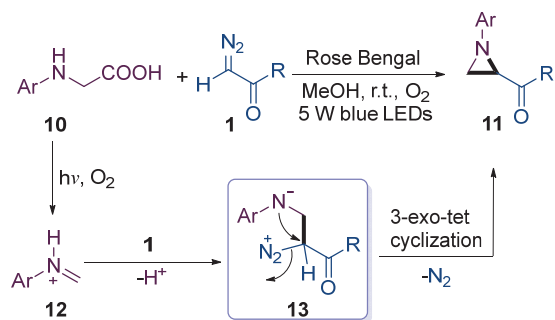
Scheme 2 Visible light-promoted novel transformations of diazo compounds

一定的亲核性. 周磊等^[9]在 2014 实现了首例可见光促进下重氮化合物和三级胺的交叉脱羧偶联反应(Scheme 3a). 该过程涉及重氮化合物与原位产生的亚胺离子的亲核加成, 得到的中间体 **7** 去质子化, 最后生成 β -氨基- α -重氮羰基化合物. 反应在室温下进行, 用氧气为氧化剂, 孟加拉玫瑰红为光催化剂, 5 W 绿光 LED 为光源. 这些温和的反应条件使得重氮基团得以保留而不被分解. 值得一提的是, 所得的 β -氨基- α -重氮羰基化合物在 CuI 或 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 催化下, 可以选择性地发生 1,2-N 迁移或 1,2-芳基迁移, 生成相应的 4-或 5-取代的苯并氮杂环衍生物. 随后, Rastogi 课题组^[10]使用甲硅烷基重氮烯醇类化合物作为亲核试剂, 合成了一系列含有 α -重氮- β -酮官能团的产物(Scheme 3b).

2016 年, 周磊等^[11]实现了可见光促进下 N -芳基甘氨酸和重氮化合物之间的脱羧氮杂-Darzens 反应, 用于合成单取代氮丙啶衍生物(Scheme 4). N -芳基甘氨酸在可见光以及光催化剂的促进下脱羧产生 α -氨基烷基自由基, 在氧气存在下被进一步氧化以产生活性亚胺物质 **10**, 重氮化合物随后会进攻这个亚胺物质 **10** 生成中间



图式 3 可见光促进下重氮化合物和三级胺的氧化偶联
Scheme 3 Visible light-promoted oxidative coupling of diazo compounds and tertiary amines



图式 4 重氮化合物和 *N*-芳基甘氨酸[2+1]环化
Scheme 4 [2+1] Cyclization of diazo compounds with *N*-aryl glycines

体 13. 中间体 13 含有一个氨基负离子, 会优先进攻重氮基团上的碳原子并脱去氮气, 形成 3-exo-tet 环化的产物。

在经典的过渡金属烯烃与重氮化合物的环丙烷化反应中, 重氮化合物被分解生成金属卡宾, 卡宾碳原子极性发生反转, 从而可以作为亲电试剂与富电子烯烃发生[2+1]环化。2017 年, Ferreira^[12]以[Cr(Ph₂phen)₃](BF₄)₃为光催化剂, 实现了可见光促进的烯烃与重氮化合物的环丙烷化反应。在该反应中, 重氮化合物却作为亲核试剂参与反应(Scheme 5a)。作者利用激发态的光催化剂[Cr]³⁺来氧化氧化电位较低的芳基烯烃, 以此来形成自由基正离子 17, 进而接受重氮化合物的亲核进攻, 得到稳定的苄基自由基 18。中间体 18 脱去氮气形成自由基正离子 19。中间体 19 被[Cr]²⁺单电子还原, 得到环丙烷化产物 16, 同时再生[Cr]³⁺光催化剂。次年, 该课题组^[13]将此策略应用于富电子烯烃与烯基重氮化合物的

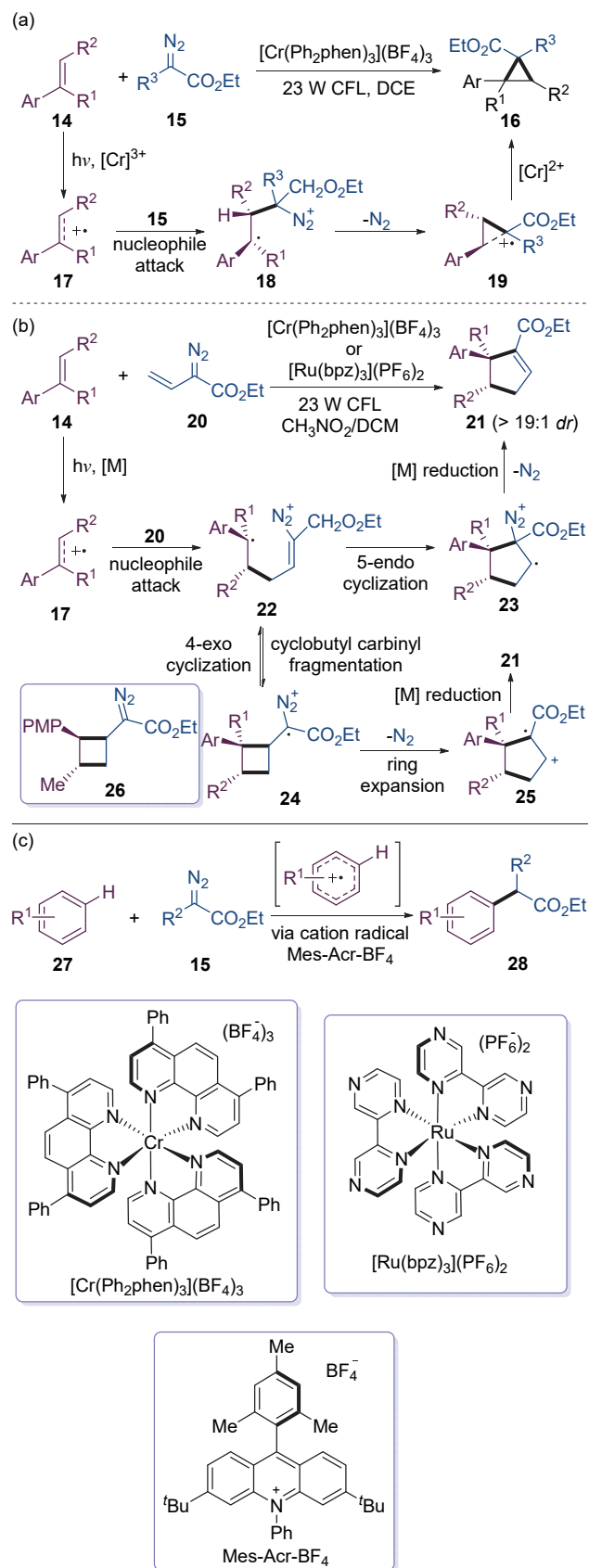
[3+2]环化反应(Scheme 5b)。反应同样也经由自由基正离子中间体 17, 随后被烯基重氮化合物亲核进攻得到苄基自由基中间体 22, 再经 5-endo 自由基环化, 单电子还原, 脱氮气的过程得到环戊烯 21, 产物的 *dr* 值大于 19:1。控制实验表明, 环丁烷重氮化合物 26 在标准条件下反应时, 基本能完全转化为对应的环戊烯产物。因此作者推测反应也可能经历 4-exo 自由基环化的途径, 只是得到的四元环外自由基离子 24 不如其五元环异构体 23 稳定。

2020 年, Nicewicz 课题组^[14]发现富电子芳烃同样也能被单电子氧化为芳烃自由基正离子, 从而接受重氮化合物的亲核进攻。这一反应产物与过渡金属催化卡宾对苯环 C(sp²)-H 插入的产物相同, 但两类反应的机理却完全不同(Scheme 5c)。

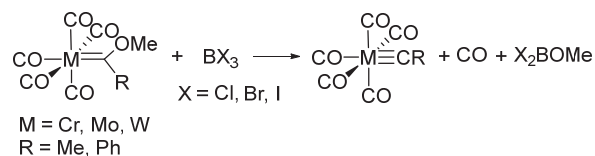
2 重氮化合物作为卡拜等价物前体的反应

早在 1973 年 Fischer 等^[15]就合成了首个含有金属碳叁键的金属卡拜化合物, 它拥有卡宾的特征和高效的成键能力, 可以形成三个 σ 键。然而, 由于卡拜化合物反应活性高, 稳定性差, 关于其合成及反应性的研究一直较为缓慢, 现有报道基本上都是集中在 Fischer 型的金属卡拜化合物上(Scheme 6)^[16]。

2018 年, Suero 课题组^[17]在可见光条件下单电子还原高价碘试剂产生了重氮甲基自由基, 然后被芳烃捕获(Scheme 7)。该自由基被认为是卡拜等价物, 生成的芳基酯基重氮化合物可以进一步应用于经典的金属卡宾转化, 从而间接地在一个碳上形成三根化学键。机理研



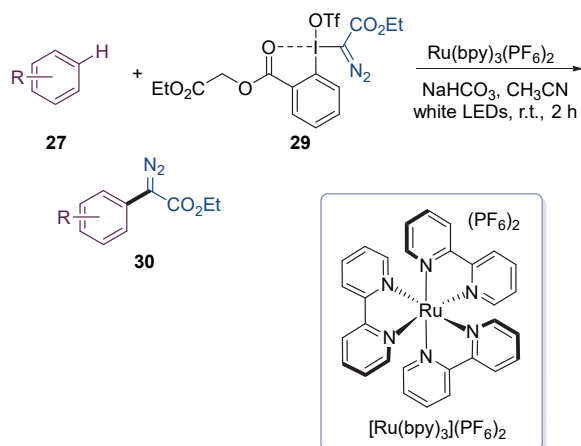
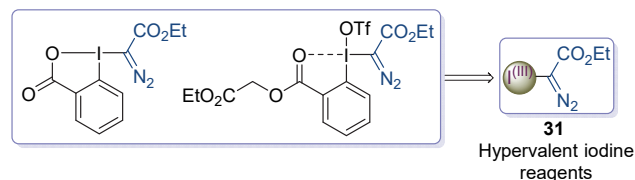
图式 5 重氮化合物与原位生成的自由基正离子的反应

Scheme 5 Reactions of diazo compounds with *in situ* generated radical cations

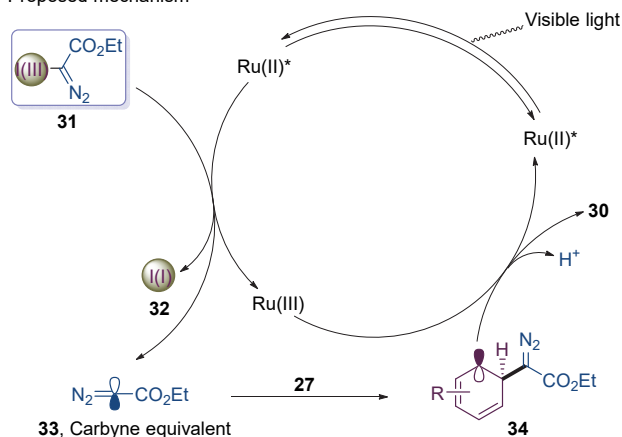
图式 6 金属卡拜化合物的合成

Scheme 6 Synthesis of metal carbyne complexes

Carbyne precursor:



Proposed mechanism



图式 7 光氧化还原催化生成卡拜等价物

Scheme 7 Generating carbyne equivalents with photoredox catalysis

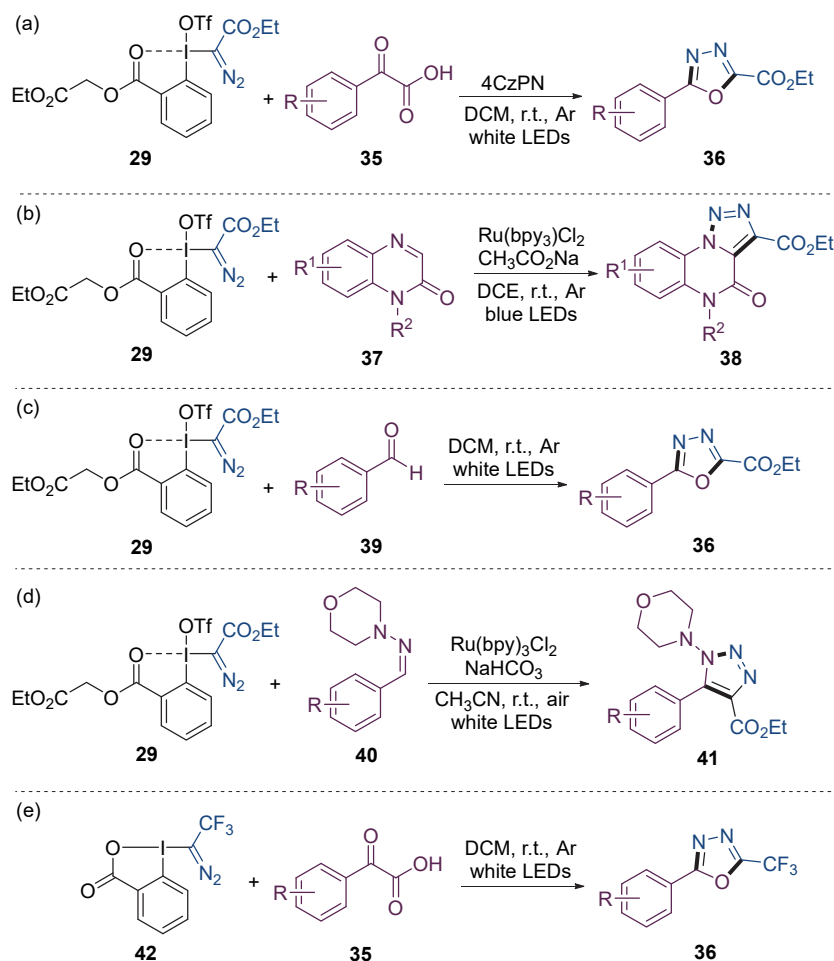
究表明, 高价碘试剂 **31** 首先被激发态的光催化剂 $[\text{Ru}]^{2+*}$ 还原产生重氮甲基自由基 **33** 和一价碘芳烃化合物 **32**, 随后芳烃 **27** 捕获了重氮甲基自由基 **33** 得到了自由基中间体 **34**, 最后被 $[\text{Ru}]^{3+}$ 氧化去质子化生成芳基酯基重氮化合物 **30**. 该策略条件温和, 反应高效, 无需使用过渡金属催化剂. 重氮甲基自由基与传统的金属卡拜物质有着不一样的结构特征与反应性, 为开发基于卡拜

中间体的新反应提供了可能。

李剑课题组^[18]报道了可见光促进高价碘试剂 **29** 与酮酸 **35** 环化生成 1,3,4-恶二唑 **36** (Scheme 8a)^[18a], 以及与喹啉酮 **37** 环化生成三氮唑 **38** 的反应 (Scheme 8b)^[18b]. 反应分别以 4CzPN 和 Ru(bpy)₃Cl₂ 为光催化剂来还原高价碘试剂 **29** 生成重氮甲基自由基. 随后, 该课题发现, 没有光催化剂时, 高价碘试剂在可见光的照射下可以均裂生成碘自由基和重氮甲基自由基 **29**. 基于此发现, 李剑等^[18c]通过高价碘试剂 **29** 与醛的反应, 在无外加光催化剂的条件下同样也得到了 1,3,4-恶二唑 **36** (Scheme 8c). 王贺等^[19]使用脒类化合物作为重氮甲基自由基的受体, 通过可见光促进下脒与重氮化合物的 [3+2] 自由基环化反应合成了 *N*-氨基三氮唑 **41** (Scheme 8d). 该反应拓展了高价碘重氮化合物在环化反应中的应用, 也能兼容于天然产物的后期功能化. 韩文勇等^[20]将 α -重氮高价碘试剂中的吸电子基团由酯基改为三氟甲基, 同样也实现了与酮酸的脱酸环化, 在无光催化剂的条件下得到了含三氟甲基的 1,3,4-恶二唑产物 (Scheme 8e).

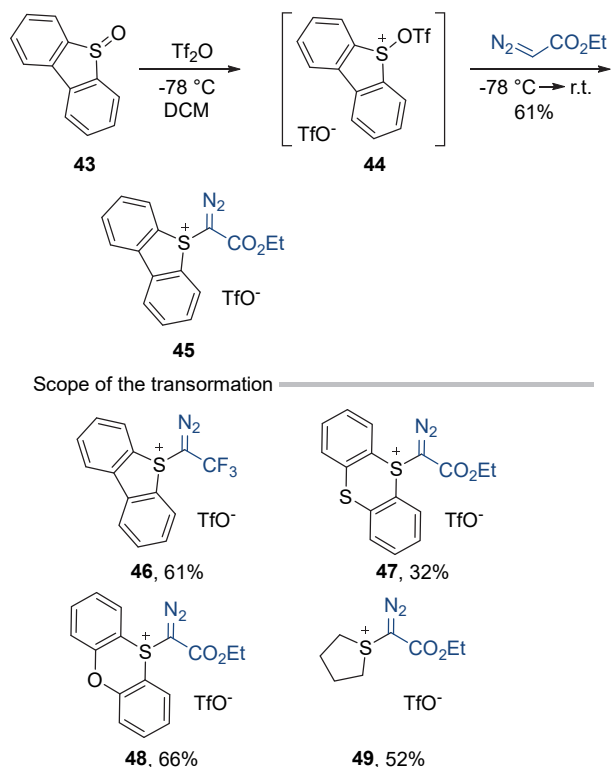
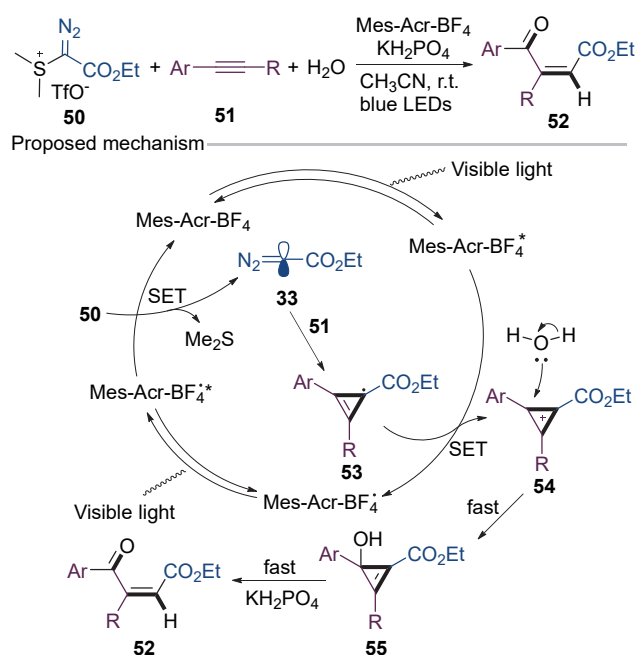
基于 Suero 开发的 α -重氮高价碘试剂, Alcarazo 课题组^[21]设计合成了稳定性更好的 α -重氮硫鎓盐 (Scheme 9). 该类试剂以商业可得的亚砷为原料, 经硫盐 **44** 为中间体, 仅需两步即可制备. α -重氮硫鎓盐的反应性与高价碘试剂类似, 在可见光的促进下也能生成重氮甲基自由基, 并被芳烃和脒类衍生物捕获.

最近, 王兮及其合作者^[22]报道了 α -重氮硫鎓盐、炔烃和水在可见光条件下的三组分反应, 得到了顺式 1,4-二羰基的烯烃. 反应机理如 Scheme 10 所示: α -重氮硫鎓盐被激发态的光催化剂单电子还原后生成重氮甲基自由基 **33**, 随后对炔烃进行环加成得到环丙烯自由基 **53**. 该自由基被单电子氧化后可以生成芳香性的丙烯正离子 **54**. 由于芳基对碳正离子稳定的作用, 与芳基相连的碳原子带有更多的正电荷, 更易于接受水的亲核进攻生成环丙烯醇 **55**, 最后在碱的作用下开环重排生成 1,4-二羰基的烯烃 **52**. 密度泛函理论 (DFT) 计算显示, 磷酸二氢钾在开环形成顺式选择性的产物时起到了导向的作用. 与反式 1,4-二羰基烯烃相比, 顺式异构体更难制备且更易转化为各式多取代的杂芳环化合物.



图式 8 α -重氮高价碘试剂的自由基环化

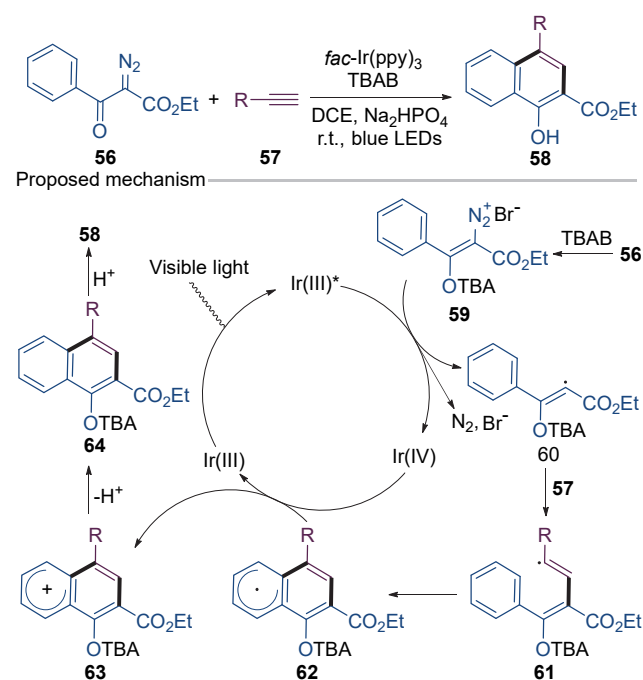
Scheme 8 Radical cyclization reactions of α -diazo hypervalent iodine(III) reagents

图式 9 α -重氮磺鎓盐的合成Scheme 9 Synthesis of α -diazo sulfonium triflates图式 10 炔烃、 α -重氮三氟甲磺酸磺鎓盐与水的三组分反应
Scheme 10 Three-component reaction of alkynes, α -diazo sulfonium triflate and water

3 重氮化合物作为自由基前体的反应

重氮化合物的卡宾碳带有部分负电荷, 在亲电试剂作用下可以原位转化为重氮盐, 进而被光催化剂单电子

还原生成相应的自由基. 在这一过程中, 亲电试剂的选择对能否顺利生成自由基至关重要. 2018 年, 周磊课题组^[23]以四丁基溴化铵(TBAB)为亲电试剂, 通过季铵盐与烯醇负离子的络合作用, 将酰基酯基重氮化合物 **56** 转化为烯基重氮盐 **59**, 再经光催化剂的单电子还原生成自由基 **60**, 随后与炔烃加成、环化得到了一系列多取代萘酚(Scheme 11). 虽然酰基酯基重氮化合物与富电子炔烃的 Danheiser 反应也可以生成多取代萘酚, 但反应的中间体是重氮化合物经 Wolff 重排生成的烯酮, 与炔烃[4+2]环化的区域选择性较差.

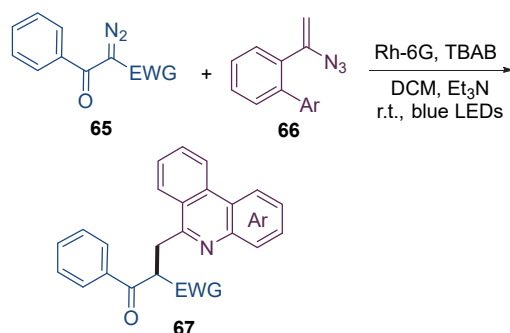
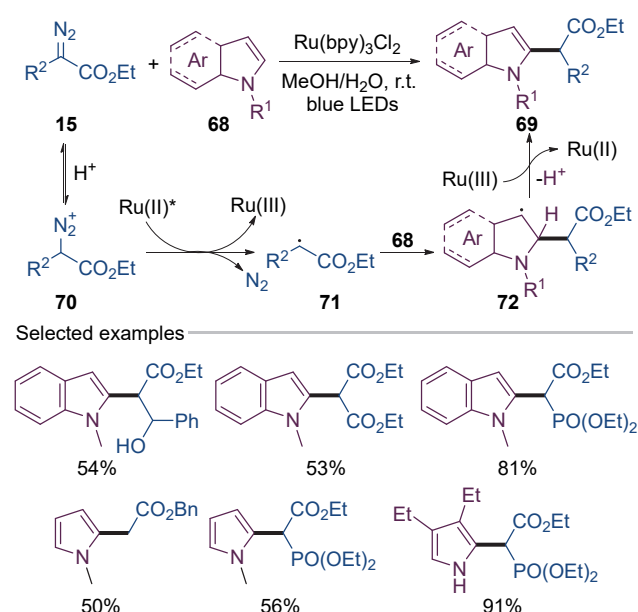


图式 11 重氮酮与炔烃的自由基环化

Scheme 11 Radical cyclization of diazoketones with alkynes

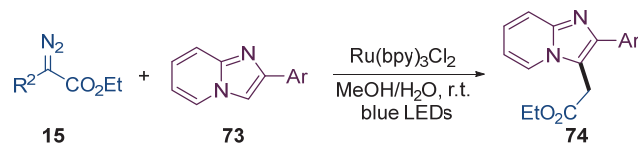
随后 Rastogi 课题组^[24]发现汉斯酯与 Acceptor/Acceptor 型的 α -重氮酮能形成电子供体-受体复合物(EDA complex), 在无需光催化剂的条件下也能实现与炔烃的自由基环化得到多取代萘酚. 以有机染料罗丹明 6G (Rh-6G)作为光催化剂, 该课题组还实现了自由基 **60** 对 α -联芳基烯基叠氮的加成环化, 得到了一系列 6- β -二取代吡啶衍生物(Scheme 12).

2019 年, Gryko 课题组^[25]使用 α -重氮酯作为自由基前体, 在可见光条件下实现了吡咯和吲哚 2-位的烷基化反应(Scheme 13). 反应使用 0.2 mol% 的 Ru(bpy)₃Cl₂ 作为光催化剂, 甲醇/水(V:V=10:1)作溶剂. 以往重氮乙酸乙酯对 N-甲基吲哚的烷基化是通过卡宾与双键的环丙烷随后开环来实现的, 2-位和 3-位烷基化的选择性较差. 而在可见光氧化还原催化下, 自由基 **71** 对吲哚的烷基化选择性地发生在 2-位. 该自由基通过重氮化合物

图式 12 重氮酮与 α -联芳基烯基叠氮的自由基环化Scheme 12 Radical cyclization of diazoketones with α -biphenyl vinyl azides图式 13 光催化 α -重氮酯对吡咯/吲哚的烷基化Scheme 13 Photocatalytic alkylation of pyrroles and indoles with α -diazo esters

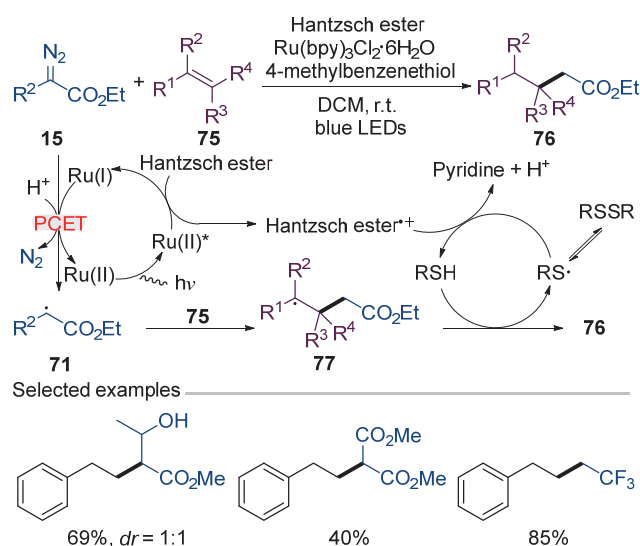
质子化后单电子还原产生。

咪唑并吡啶杂环化合物具有独特的生物活性和化学反应性, 广泛存在于各种药物分子和功能材料中。咪唑并吡啶杂环化合物还是一类富电子的自由基受体, 因此可以接受亲电性自由基的进攻得到 C3-取代的官能团化产物。谭泽、邓伟^[26]以及 Hajra 课题组^[27]几乎同时报道了可见光促进下咪唑并吡啶衍生物的 C3-烷基化反应 (Scheme 14)。两者都使用 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 作为光催化剂,

图式 14 重氮化合物对咪唑[1,2-*a*]吡啶的烷基化Scheme 14 Alkylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with diazo compounds

甲醇和水为溶剂, 蓝光 LED 为光源。

重氮化合物与烯烃的[2+1]环化是非常成熟的反应, 无论是卡宾还是自由基的历程, 最终都能得到多取代的环丙烷产物。Doyle 课题组^[28]利用重氮化合物作为自由基前体, 实现了烯烃的氢烷基化反应。反应机理如 Scheme 15 所示: 激发态的光催化剂 Ru^{2+*} 首先被汉斯酯单电子还原产生 Ru^+ 。重氮乙酸酯 15 与 Ru^+ 经质子耦合电子转移(PCET)的过程, 释放一分子氮气生成自由基 71, 同时再生基态的 Ru^{2+} 完成催化循环。71 对烯烃加成, 生成的自由基 77 攫取硫醇中的氢原子得到氢烷基化产物 76。该反应具有很好的底物适用性, β -羟基取代的重氮乙酸酯、重氮丙二酸酯以及三氟甲基重氮甲烷等重氮化合物都能很好地兼容于该反应体系。

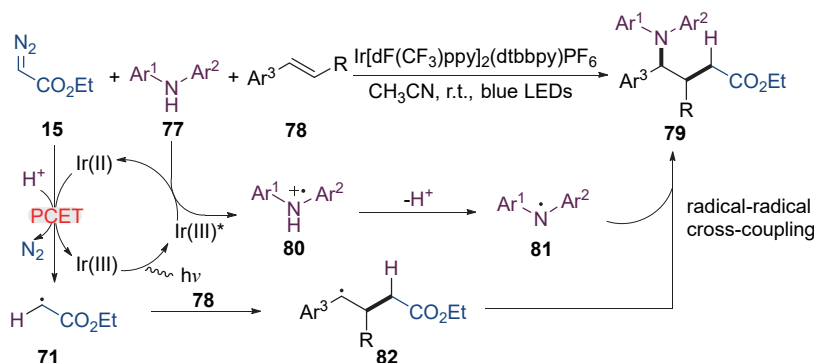


图式 15 重氮化合物对烯烃的氢烷基化

Scheme 15 Hydroalkylation of alkenes with diazo compounds

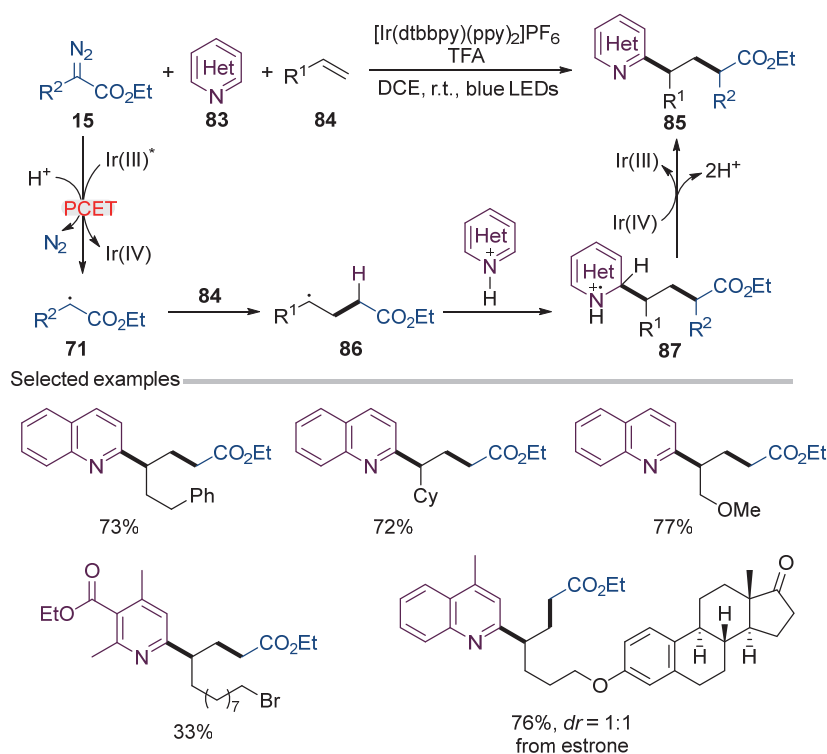
基于重氮化合物与光催化剂 PCET 产生自由基的过程, 夏吾炯等^[29]通过重氮化合物、烯烃和二芳基胺的三组分反应合成了一系列的 γ -氨基酸酯 (Scheme 16)。在该反应中, 二芳基胺既是电子给体来还原淬灭激发态的光催化剂, 同时也是质子给体和 *N*-自由基的前体。产物中的碳氮键则是通过 *N*-自由基 81 与苄基自由基 82 的自由基-自由基偶联形成。

最近, Doyle 课题组^[30]实现了可见光促进下重氮化合物的自由基级联多组分 Minisci 反应 (Scheme 17)。稳定的重氮化合物都含有至少一个吸电子基团, 通过 PCET 过程生成的相应自由基是亲电性的。而 Minisci 反应的自由基受体为质子化的吡啶, 较为缺电子, 很难接受亲电性自由基的加成。因此, 亲电性自由基 71 可以选择性地与富电子烯烃加成生成亲核性的自由基 86, 再与吡啶发生 Minisci 反应。2 equiv. 的三氟乙酸在该反应中



图式 16 重氮化合物、烯烃和二芳基胺的三组分反应合成 γ -氨基酸酯

Scheme 16 Synthesis of γ -amino esters by the three-component reactions of diazo compounds, alkenes and diarylamines

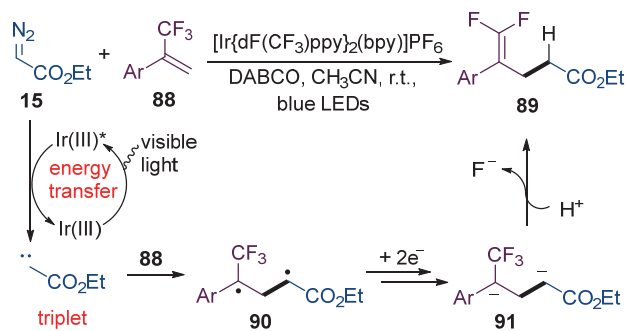


图式 17 三组分 Minisci 反应

Scheme 17 Three-component Minisci-type reaction

有着双重的功能,它不仅促进了重氮化合物转化为自由基,同时也活化了吡啶。

三线态的自由卡宾具有双自由基的特性,在与烯烃加成后通常经分子内的自由基-自由基偶联生成环丙烷。Koenigs 课题组^[31]发现激发态的光催化剂可以与重氮乙酸酯进行能量转移,从而脱去氮气生成三线态自由卡宾,再与 α -三氟甲基苯乙烯加成生成双自由基物种 **90**。在有机胺 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)的存在下,**90** 能与光催化剂进行两次单电子转移生成双碳负离子 **91**。酯基 α -位的碳负离子被质子化,而三氟甲基 α -位的碳负离子会发生 β -氟负离子消除,最终生成烷基偕二氟化合物(Scheme 18)。控制实验表明,产物中的质子来



图式 18 重氮化合物与 α -三氟甲基烯烃的脱氟偶联

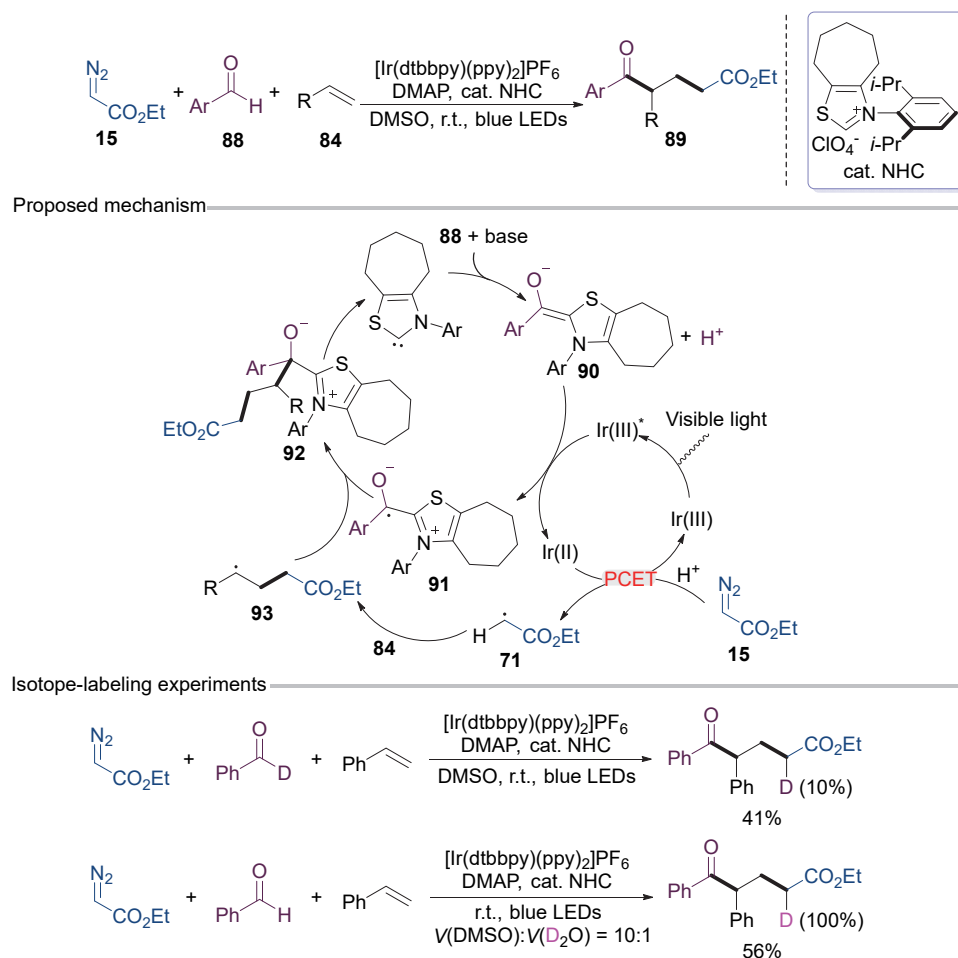
Scheme 18 Defluorinative coupling of diazo compounds with α -trifluoromethyl alkenes

自于溶剂中残留的水, 而 DABCO 不仅是还原剂, 同时也是有机碱促进了氟负离子消除。

汪舰等^[32]首次将氮杂环卡宾(NHC)催化与重氮乙酯的 PCET 过程结合, 实现了可见光条件下烯烃的烷基/酰基化反应(Scheme 19)。这个反应具有很好的原子经济性, 副产物仅为氮气。为了验证反应中的质子来源, 作者使用氘代苯甲醛进行反应, 但只检测到 10% 的氘代产物。往溶剂中添加到 10% 体积的 D₂O, 却能得到 100% 的氘代产物, 产率为 56%, 证明少量水在 PCET 过程中起到质子转移的作用。结合控制实验, 作者提出了反应可能的机理: 在碱存在的情况下, NHC 前驱体与醛反应生成还原性 Breslow 中间体 **90**, 随后被 Ir(III)* 单电子氧化, 生成自由基离子 **91** 及 Ir(II)。重氮乙酯在醛中释放的质子或者水的作用下被 Ir(II) 单电子还原得到自由基 **93** 并与烯烃加成, 生成亲核性烷基自由基 **93**。与相对稳定的 Breslow 中间体 **91** 自由基-自由基偶联生成 **92**, 消去 NHC 催化剂得到酰基化得到产物 **89**。释放的 NHC 催化剂又与醛反应参与到新一轮催化循环。

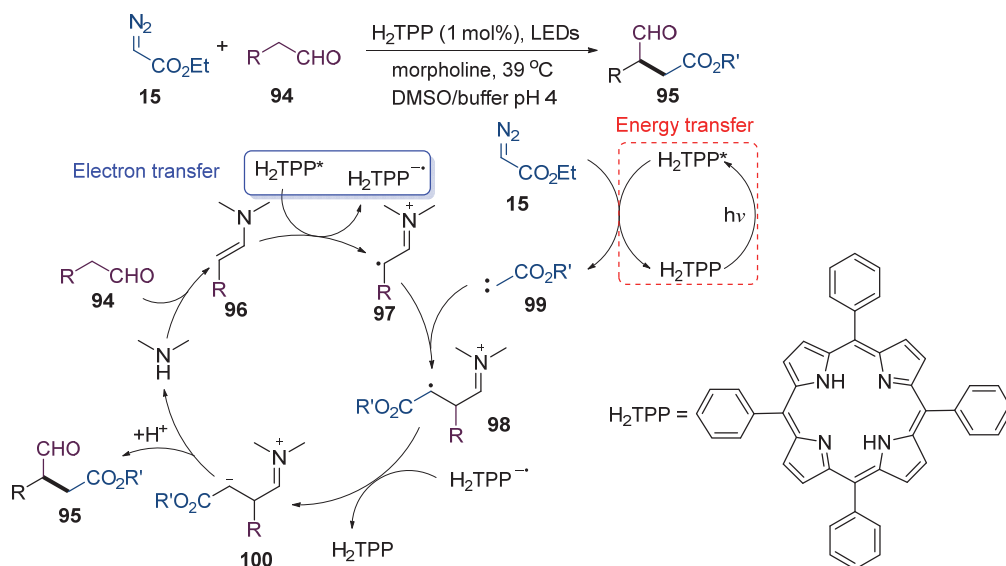
4 重氮化合物作为自由基受体的反应

重氮化合物含有不饱和的重氮基团, 同样也可能作为自由基受体参与到自由基反应中。然而, 由于重氮化合物是一类两性试剂, 其接受自由基加成的效率远不如其他不饱和键高, 且自由基的电性对加成的区域选择性和效率都有较大的影响。2016 年, Gryko 等^[33]以单一的卟啉为光催化剂, 实现了重氮乙酯对醛基 α -位的烷基化反应(Scheme 20)。在该反应中, 处于激发态的卟啉催化剂同时担任两种角色: (1)通过催化剂的还原淬灭将烯胺 **96** 氧化为亚胺离子自由基 **97**, (2)对重氮乙酯的能量转移来分解重氮基团得到亲电性的自由卡宾。由于亚胺离子自由基 **97** 是亲核性的自由基, 而重氮化合物的卡宾碳带有部分负电荷。当重氮化合物分解为自由卡宾后, 卡宾碳极性翻转, 才有可能接受自由基 **97** 的加成。无论能量转移还是电子转移, 激发态的催化剂都将被淬灭而回到基态。因此, 这就要求电子转移的速率必须与能量转移的速率相匹配。如果电子转移的速度太快, 能量转移生成自由卡宾的速度跟不上就无法形成碳碳键。



图式 19 PCET 与 NHC 协同催化烯烃的烷基/酰基化

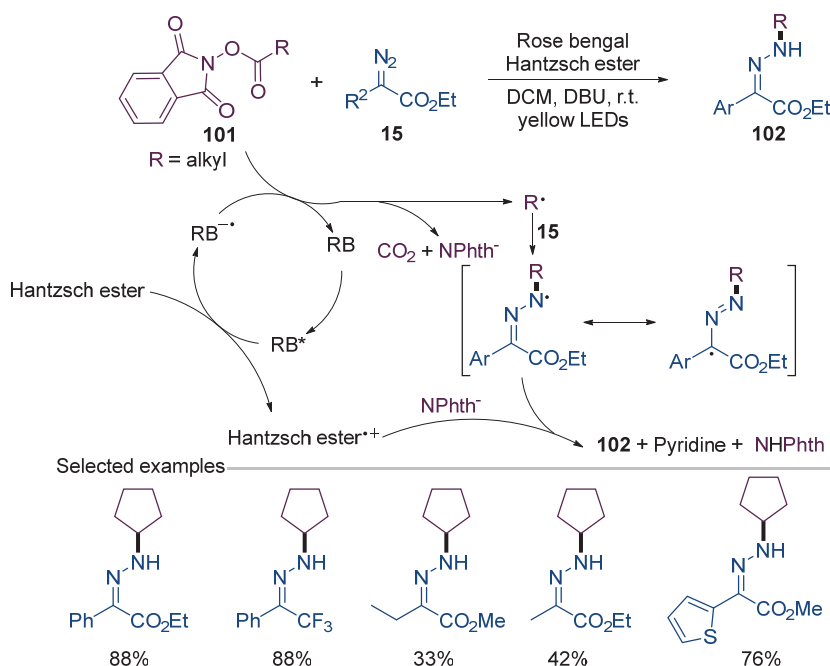
Scheme 19 Alkylation/acylation of alkenes by the merger of PCET and NHC catalysis

图式 20 可见光促进重氮化合物对醛的 α -烷基化Scheme 20 Visible light-promoted α -alkylation of aldehydes with diazo compounds

相反, 如果能量转移的速度太快, 催化剂则无法将亚胺氧化为中间体 **97**. 通过对一系列的卟啉催化剂筛选, 最终发现使用 H_2TPP 为催化剂时重氮乙酸酯醛的 α -烷基化效果最为理想.

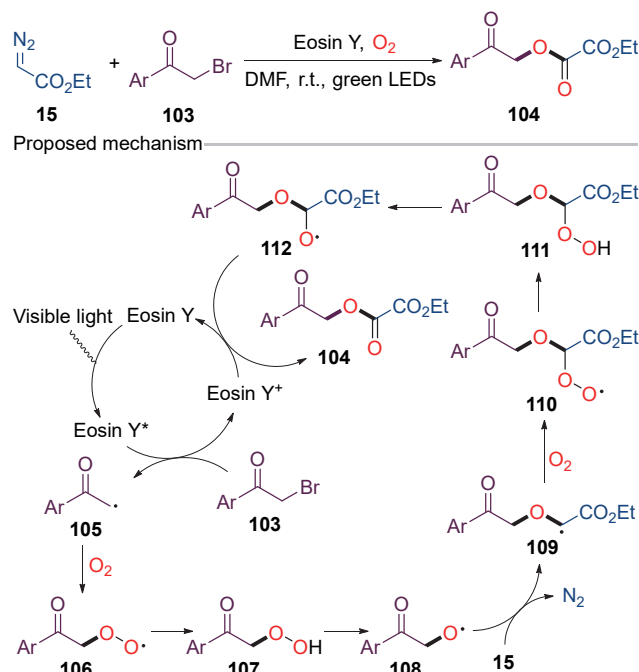
当重氮化合物没有被分解时, 亲核性自由基则更倾向于加成到重氮基团的氮原子一端. 余永耀等^[34]使用烷基 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)酯 **101** 作为烷基自由基前体, 以重氮化合物为自由基受体, 在可见光条件下实现了一系列烷基取代的腙类化合物 **102** 的合成

(Scheme 21). 通过条件筛选他们发现使用蓝光(450 nm)和黄光(585 nm)照射反应所得模板产物的产率都是一样的, 但是使用黄光照射的时候能使反应时间缩短一半, 变成 6 h. 效率变高的原因可能与孟加拉玫瑰红(RB)的最大吸收峰在 565 nm 处有关, 并且使用黄光还有利于减少重氮化合物的分解以及副产物的生成. 机理研究表明, 激发态的 RB^* 把汉斯酯氧化得到汉斯酯自由基正离子和 $\text{RB}^{\bullet-}$, $\text{RB}^{\bullet-}$ 与 **101** 的单电子转移后发生 C—C 键断裂, 得到烷基自由基, 重氮酯 **15** 捕获烷基自由基

图式 21 *N*-烷基腙的合成Scheme 21 Synthesis of *N*-alkyl hydrazones

得到 C—N 偶联的自由基产物, 这个产物再以氮为中心的自由基中间体从汉斯酯自由基正离子中攫取氢原子生成最终的烷基胺类化合物 **102**。

草酸酯是一类常见的化合物, 广泛存在于天然产物和药物分子中, 同时还具有很好的反应性, 成为了重要的有机合成中间体^[35]。万小兵课题组^[36]利用可见光诱导 α -溴苯乙酮为自由基前体, 重氮化合物作为自由基受体的方法在室温下温和地合成了这类化合物(Scheme 22)。在可见光照射下, 激发态的 Eosin Y* 能单电子还原生成 α -溴苯乙酮 **103** 生成 α -酰基烷基自由基 **105**。尽管羰基是吸电子基团, 但仅连有一个吸电子基团的烷基自由基仍是亲核性的。因此, 自由基 **105** 能与氧气加成产生过氧自由基 **106**, 过氧自由基攫取氢原子生成中间体 **107**, 然后均裂得到亲电性的氧自由基 **108**。该自由基可以直接与重氮乙酸酯的带部分负电荷的卡宾碳加成, 脱去一分子的氮气生成 α -酯基自由基 **109**。随后自由基 **109** 被氧气氧化生成草酸酯衍生物 **104**。

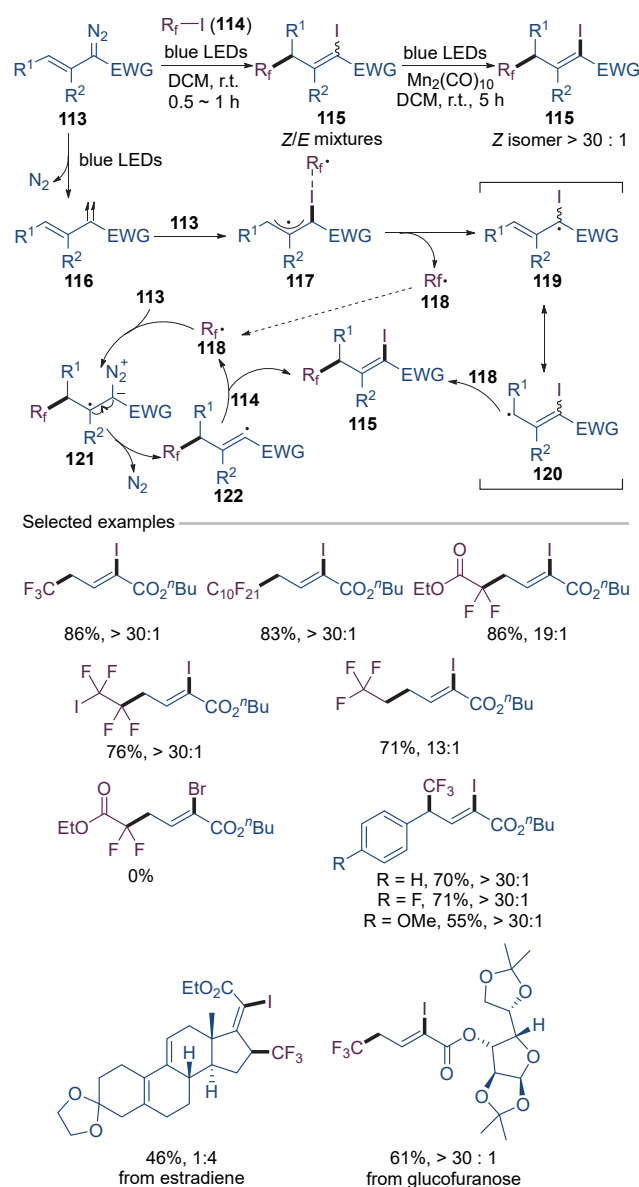


图式 22 α -溴代酮、重氮乙酸酯和氧气反应合成草酸酯

Scheme 22 Synthesis of oxalate esters by the reaction of α -bromoketones, diazoacetates and oxygen.

烯基重氮化合物含有共轭的双键与重氮基团, 是有机合成中极为重要一类三碳合成单元^[37]。烯基重氮化合物在碱、加热及紫外光照的条件下很容易进行分子内的 1,5-环化生成吡唑。因而目前大部分烯基重氮化合物的转化都是基于亲电性的烯基金属卡宾物种的, 利用过渡金属快速分解重氮基团也能有效地避免吡唑副产物的生成^[38]。2021 年, 周磊课题组^[39]首次将烯基重氮化

合物作为自由基受体, 在可见光条件下实现了其 1,3-碘全氟烷基化, 反应无需任何外加的光催化剂和添加剂(Scheme 23)。反应经历了原子转移加成(ATRA)的机理, 仅需 30 min 即可完成, 量子产率高达 48。控制实验和 DFT 计算表明, 全氟烷基碘与自由的三线态烯基卡宾 **116** 形成了自由基对络合物 **117**, 在光照条件下均裂产生 R_f 自由基, 从而启动了后续的 ATRA 反应。烯基自由基 **122** 是由中间体 **121** 在氮气离去驱动下自由基自旋中心迁移形成的。尽管经由 ATRA 过程所得的产物 Z/E 选择性不佳, 但反应结束后加入催化量的 $Mn_2(CO)_{10}$ 并继续光照 5 h, 就能将产物异构化为热力学更稳定的 Z -式异构体。反应有着较好的底物普适性, 各种含氟碘化物,



图式 23 可见光促进 R_fI 与烯基重氮化合物的 1,3-自由基加成
Scheme 23 Visible light-promoted radical 1,3-addition of R_fI to vinyldiazo compounds

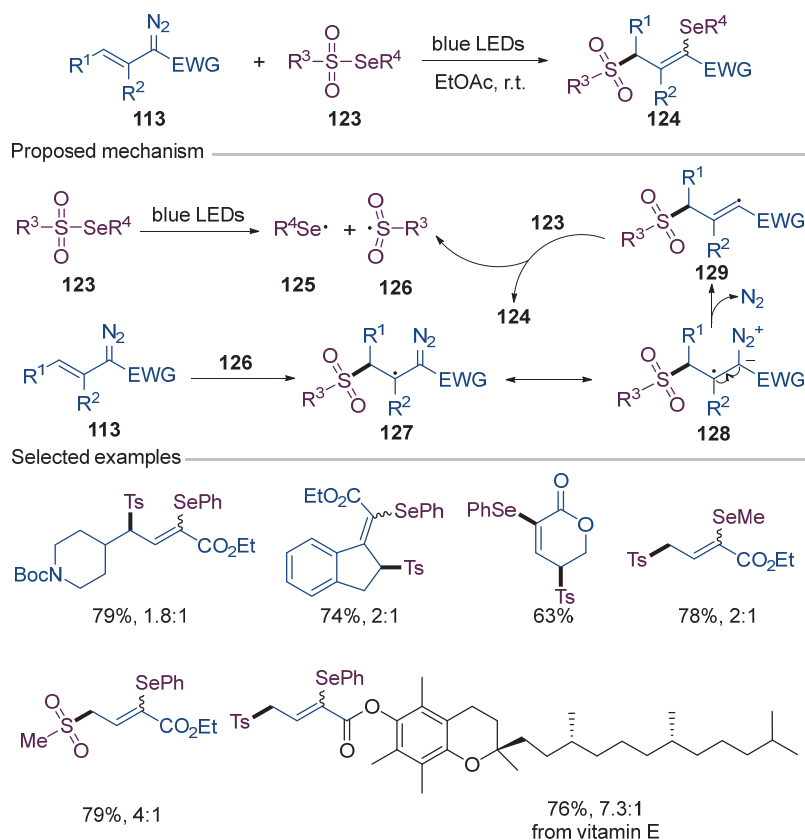
双键上带有不同取代基的烯基重氮化合物都能很好地兼容。

在此基础上,周磊等^[40]还实现了可见光促进硒代磺酸酯与烯基重氮化合物的自由基 1,3-加成(Scheme 24). 反应在室温及敞开体系中进行,仅需将两个反应原料 1:1 地混合溶解在乙酸乙酯中,随后光照 1~2 h 即可完成,反应过程质量强度(PMI)低至 1.38. 与全氟烷基碘对烯基重氮化合物的 1,3-加成不同,硒代磺酸酯 **123** 在蓝光照射下能够直接均裂生成硒基自由基 **125** 和磺酰基自由基 **126**. 由于磺酰基自由基亲电性更强,所以会优先加成到烯基重氮化合物上。

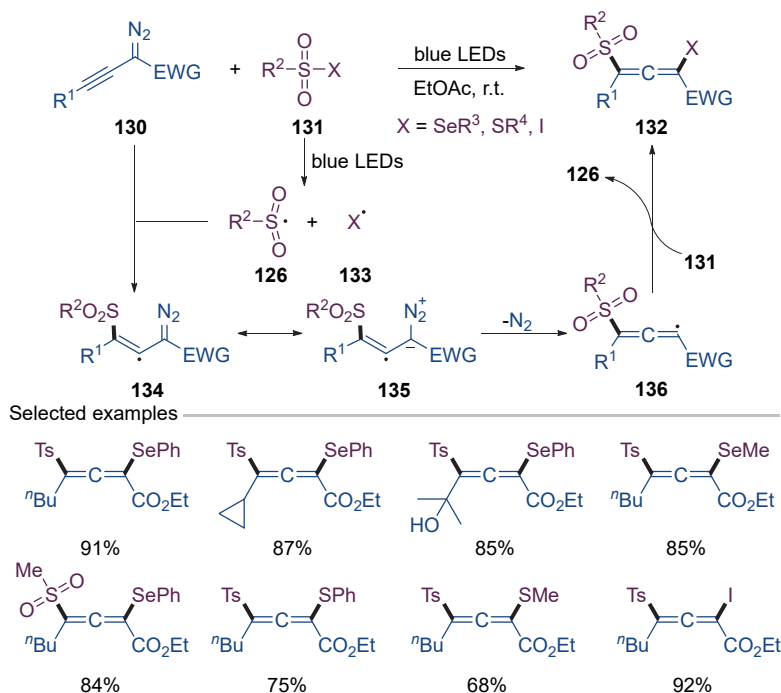
联烯化合物能进行许多丰富的化学转化,并且存在于许多天然产物以及药物相关的化合物中. 近年来,基于联烯基自由基官能化来合成多取代联烯的反应取得了突破性的进展^[41]. 然而,联烯基自由基的产生方式仍严重依赖炔丙基自由基的异构,制约了该领域的进一步发展. 最近,周磊课题组^[42]以炔基重氮化合物为自由基受体,通过自由基加成,氮气离去自由基自旋中心迁移,发展了一种新的生成联烯基自由基的新方法,并将其应用于一系列四取代联烯的合成(Scheme 25). 在可见光照射下,磺酰基自由基 **126** 对炔基重氮重氮化合物的叁

键加成,产生乙烯基自由基中间体 **134**. 伴随着 σ 键的旋转,乙烯基自由基的 p 轨道与重氮基团卡宾碳孤对电子的 p 轨道处于共平面时,在氮气离去驱动下发生自由基 1,2-迁移,从而生成联烯基自由基 **136**. **136** 与 R^2SO^2X ($X=SeR^4, SR^4$ or I) 的原子转移加成生成四取代联烯 **132**, 同时释放磺酰基自由基参与下一个链反应。

周磊等^[43]还将烯基重氮化合物作为 C3 自由基受体应用于环化反应中,发展了一种有别于传统烯基金属卡宾[3+n]环化的新模式(Scheme 26). 反应使用含炔基的 N-芳基二氟氯亚胺 **137** 为自由基前体,由于 C—Cl 键较高的键解离能,自由基 **140** 的原子转移加成反应较为困难,因此可以发生分子内对炔烃的加成,生成的烯基自由基 **141** 再与芳环加成,随后单电子氧化脱去质子. 偕二氟基团所在六元环在碱的辅助下,很容易消去一分子 HF,最终得到芳构化的 4-氟吡啶产物. 然而,也正是由于 C—Cl 键较高的键解离能,偕二氟甲基自由基 **139** 必须在外加光催化剂作用下才能产生. $Ru(bpy)_3Cl_2$ 的三线态能量约为 194.6 kJ/mol^[44], 高于烯基重氮化合物 1,5-电环化的活化能(94.6 kJ/mol)^[45]. 激发态光催化剂与烯基重氮化合物的能量转移也使得吡啶副产物的量增加,反应不得不添加 2.5 equiv. 的烯基重氮试剂来确保 4-氟

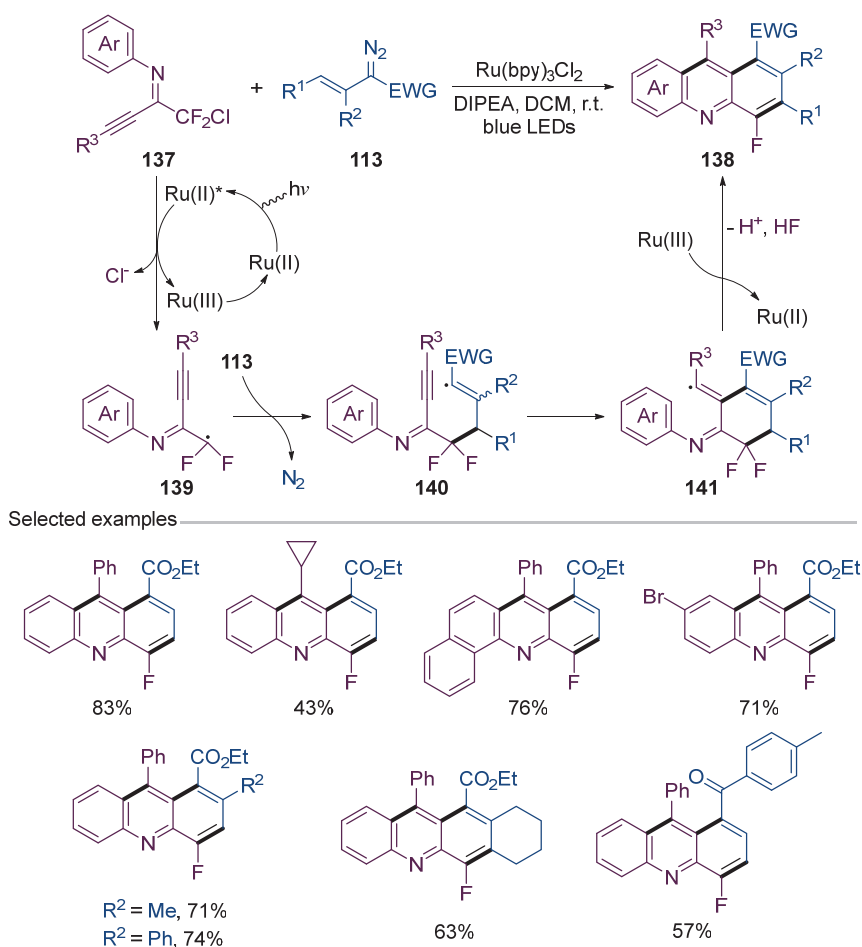


图式 24 可见光促进硒代磺酸酯与烯基重氮化合物的 1,3-自由基加成
Scheme 24 Visible light-promoted radical 1,3-addition of selenosulfonates to vinyldiazo compounds



图式 25 可见光促进炔基重氮化合物的 1,3-双官能团化反应

Scheme 25 Visible light-promoted 1,3-difunctionalization of alkynyldiazo compounds



图式 26 可见光促进烯基重氮化合物的级联自由基环化反应

Scheme 26 Visible light-promoted cascade radical cyclizations of vinyldiazo compounds

吡啶产物的较高产率。

5 总结与展望

重氮化合物能够以亲核试剂、卡拜等价物、自由基前体以及自由基受体等形式参与到自由基反应中。可见光氧化还原催化在温和条件下产生自由基的能力, 为研究重氮化合物的自由基反应提供了新的可能。与重氮化合物在过渡金属条件下分解形成金属卡宾物种相比, 将重氮化合物与自由基反应相结合, 可以发展出有别于传统卡宾过程的新反应, 也能进一步拓展这类试剂在有机合成中的应用。然而, 这一新兴的领域仍存在诸多的挑战。在过渡金属反应中, 重氮化合物一般都能较为高效地分解为相应的金属卡宾, 但重氮化合物的取代基对其亲核性、反应活性, 甚至是对光的吸收都有着较大的影响, 这些因素决定了重氮化合物在可见光条件下的自由基反应的最终结果。当重氮化合物不能发生预期的转化时, 很容易分解得到其他副产物。重氮甲基自由基是卡拜的等价物, 如何利用该物种高选择性地同时构建三根化学键的工作仍有待探索。通过质子耦合电子转移, 能将重氮化合物转化为自由基。然而该策略仅限于稳定的 α -羰基重氮化合物, 且产生的自由基与 α -羰基卤化物单电子还原生成相比并不具备太多的优势。如果其他类型的亲电试剂也能作为耦合试剂, 则可以在生成自由基的同时形成新的碳-碳或碳-杂原子键, 实现对卡宾碳原子的偕二官能化。重氮化合物的卡宾碳接受自由基的进攻, 在成键的过程中也能生成新的碳自由基, 进而发生一系列基于自由基的反应。但是重氮化合物作为自由基受体的效率仍较低, 对自由基的电性有着一定的要求, 将可见光氧化还原催化与过渡金属催化相结合也许能一定程度上解决这一问题。此外, 目前用于自由基反应的重氮化合物都需要预先制备, 所以仅限于含吸电子基团的稳定重氮化合物, 这也使得底物的取代基类型收到了限制。原位生成重氮化合物并参与过渡金属催化反应的例子有很多, 但这些方法尚没有成功应用于自由基反应。随着研究的进一步深入, 相信这些问题在不久的将来一定能被逐一克服。

References

- [1] Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2230.
- [2] Regitz, G.; Maas, M. *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Elsevier, New York, **1986**.
- [3] (a) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704.
(b) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattey, C. N.; Maguire, A. R.; McKervy, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9981.
- [4] Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5112.
- [5] Xiao, T.; Mei, M.; He, Y.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8865.
- [6] Hommelsheim, R.; Guo, Y.; Yang, Z.; Empel, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1203.
- [7] (a) Yang, Z.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D. Koenigs, R. M. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 6833.
(b) Durka, J.; Turkowska, J.; Gryko, D. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, 9, 8895.
- [8] (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
(b) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China: Chem.* **2019**, 62, 24.
- [9] Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Mao, Z.-W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4232.
- [10] Pramanik, M. M. D.; Nagode, S. B.; Kant, R.; Rastogi, N. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7369.
- [11] Liu, Y.; Dong, X.; Deng, G.; Zhou, L. *Sci. China: Chem.* **2016**, 59, 199.
- [12] Sarabia, F. J.; Ferreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2865.
- [13] Sarabia, F. J.; Li, Q.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 11015.
- [14] Holmberg-Douglas, N.; Onuska, N. P. R.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 7425.
- [15] Fischer, E. O.; Kreis, G.; Kreiter, C. G.; Müller, J.; Huttner, G.; Lorenz, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1973**, 12, 564.
- [16] (a) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1731.
(b) Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3379.
- [17] Wang, Z.; Herraiz, A. G.; del Hoyo, A. M.; Suero, M. G. *Nature* **2018**, 554, 86.
- [18] (a) Li, J.; Lu, X.-C.; Xu, Y.; Wen, J.-X.; Hou, G.-Q.; Liu, L. *Org. Lett.* **2020**, 22, 9621.
(b) Wen, J.; Zhao, W.; Gao, X.; Ren, X.; Dong, C.; Wang, C.; Liu, L.; Li, J. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 4415.
(c) Li, J.; Wen, J.-X.; Lu, X.-C.; Hou, G.-Q.; Gao, X.; Li, Y.; Liu, L. *ACS Omega* **2021**, 6, 26699.
- [19] Dong, J.-Y.; Wang, H.; Mao, S.; Wang, X.; Zhou, M.-D.; Li, L. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2133.
- [20] Zhao, W.-W.; Shao, Y.-C.; Wang, A.-N.; Huang, J.-L.; He, C.-Y.; Cui, B.-D.; Wan, N.-W.; Chen, Y.-Z.; Han, W.-Y. *Org. Lett.* **2021**, 23, 9256.
- [21] Li, X.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 6943.
- [22] Wang, X.; Tong, W.-Y.; Huang, B.; Cao, S.; Li, Y.; Jiao, J.; Huang, H.; Yi, Q.; Qu, S.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 4952.
- [23] He, Y.; Chen, H.; Li, L.; Huang, J.; Xiao, T.; Anand, D.; Zhou, L. *J. Photochem. Photobiol., A* **2018**, 355, 220.
- [24] (a) Nagode, S. B.; Kant, R.; Rastogi, N. *Org. Lett.* **2019**, 21, 6249.
(b) Devi, L.; Pokhriyal, A.; Shekhar, S.; Kant, R.; Mukherjee, S.; Rastogi, N. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 3328.
- [25] Ciszewski, Ł. W.; Durka, J.; Gryko, D. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7028.
- [26] Xiao, Y.; Yu, L.; Yu, Y.; Tan, Z.; Deng, W. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152606.
- [27] Bhattacharjee, S.; Laru, S.; Samanta, S.; Singsardar, M.; Hajra, A. *RSC Adv.* **2020**, 10, 27984.
- [28] Su, Y.-L.; Liu, G.-X.; Liu, J.-W.; Tram, L.; Qiu, H.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13846.
- [29] Ma, N.; Guo, L.; Qi, D.; Gao, F.; Yang, C.; Xia, W. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6278.
- [30] Su, Y.-L.; Liu, G.-X.; Angelis, L. D.; He, R.; Al-Sayyed, A.; Schanze, K. S.; Hu, W.-H.; Qiu, H.; Doyle, M. P. *ACS Catal.* **2022**, 12, 1357.
- [31] Li, F.; Pei, C.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202111892.
- [32] Zhang, B.; Qi, J.-Q.; Liu, Y.; Li, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2022**, 24, 279.
- [33] Rybicka-Jasińska, K.; Shan, W.; Zawada, K.; Kadish, K. M.; Gryko, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 15451.
- [34] Chan, C.-M.; Xing, Q.; Chow, Y.-C.; Hung, S.-F.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8037.
- [35] (a) Lackner, G. L.; Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15342.

- (b) Nawrat, C. C.; Jamison, C. R.; Slutsky, Y.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11270.
- [36] Ma, M.; Hao, W.; Ma, L.; Zheng, Y.; Lian, P.; Wan, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5799.
- [37] (a) López, E.; González-Pelayo, S.; López, L. A. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 312.
(b) Cheng, Q.-Q.; Yu, Y.; Yedoyan, J.; Doyle, M. P. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 488.
- [38] (a) Xu, X.; Doyle, M. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1396.
(b) Deng, Y.; Cheng, Q.-Q.; Doyle, M. P. *Synlett* **2017**, *28*, 1695.
(c) Cheng, Q.-Q.; Deng, Y.; Lankelma, M.; Doyle, M. P. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5425.
- (d) Yin, Z.; He, Y.; Chiu, P. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8881.
(e) Marichev, K. O.; Doyle, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4183.
- [39] Li, W.; Zhou, X.; Xiao, T.; Ke, Z.; Zhou, L. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 794.
- [40] Li, W.; Zhou, L. *Green Chem.* **2021**, *23*, 6652.
- [41] Fu, L.; Greßies, S.; Chen, P.; Liu, G. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 91.
- [42] Li, W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3976.
- [43] Li, W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4279.
- [44] L'abbé, G.; Mathys, G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1778.
- [45] Zhou, Q.-Q.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586.

(Cheng, F.)