

通过亲和性调控实现可控自由基羰基化反应

张有灿^a 吴小锋^{*,a,b}^(a) 中国科学院大连化学物理研究所 清洁能源国家实验室 大连 116023)^(b) 莱布尼茨催化研究所 德国罗斯托克 18059)

Switchable Radical Carbonylation by Philicity Regulation

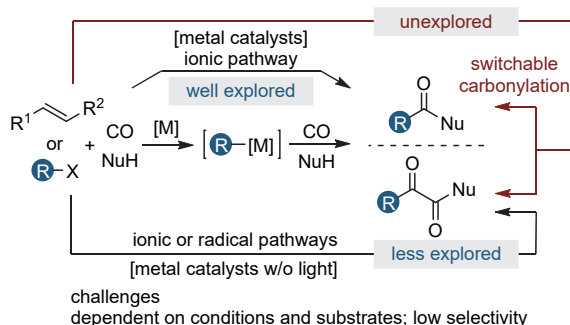
Zhang, Youcan^a Wu, Xiao-Feng^{*,a,b}^(a) Dalian National Laboratory for Clean Energy, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)^(b) Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock, Germany 18059)

基于一氧化碳(CO)作为廉价且丰富的 C1 源的羰基化反应已成为合成羰基化合物的最有效方法之一,在工业和学术界备受关注,并取得了令人瞩目的进展^[1]。其中过渡金属催化烯烃的羰基化反应是一个重要的策略用于合成包括 β -内酰胺^[2]、醛^[3]、烷基羧酸及其衍生物^[4-5]等羰基化合物;另外,过渡金属催化芳基卤化物环化羰基化也能用于合成含氮杂环酰胺^[6]和含氮杂环酮^[7]。然而对于过渡金属催化的烯烃及烷基卤化物的羰基化反应,通常会遇到金属缓慢的氧化加成和烷基金属(M-C(sp³))中间体的 β -H 消除反应,从而得不到目标的羰基化反应产物。自由基羰基化反应则提供了一种高效的替代方法来实现包括烷基卤化物的羰基化转化,特别是用于双羰基化转化(Scheme 1a)。如雷爱文团队^[8]在 2018 年报道了碳纳米纤维微球促进烷烃的氧化双羰基化,实现了惰性烷烃 C-H 键的胺羰基化反应。2022 年,吴小锋课题组^[9]报道了铜催化烷基卤化物和胺的可控自由基羰基化合成 α -酮酰胺和酰胺。尽管如此,从简单的自由基前体出发,高选择性地实现这些高活性自由基的可控羰基化反应具有重要意义且存在挑战。

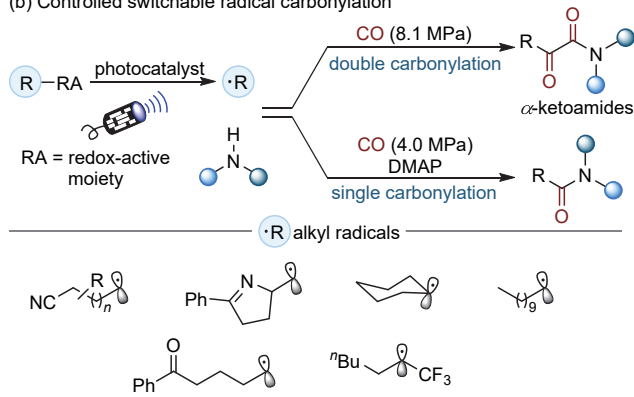
光诱导自由基的可控羰基化转化过程,可以避免氧化还原剂的使用,具有绿色、可放大、可控等优点,近年来已成为有机合成领域的研究热点。最近,华中师范大学化学学院肖文精/陈加荣团队^[10]提出了一种亲和性调控实现可控自由基羰基化反应策略:通过光诱导烷基自由基前体与胺在 CO 氛围下进行双羰基化转化,合成一系列 α -酮酰胺;当向反应体系中加入化学计量的 *N,N*-二甲基氨基吡啶(DMAP)可以显著抑制双羰基化产物的

生成,从而得到相应的单羰基化产物酰胺(Scheme 1b)。为了进一步探究该反应的历程,他们还与武汉大学化学与分子科学学院戚孝天课题组以及杭州师范大学材料与化学化工学院蒋敏课题组合作,通过理论计算和电子自旋共振技术对反应机理进行了深入的研究。

(a) State of the art on CO-based single and double carbonylations



(b) Controlled switchable radical carbonylation



图式 1 可控自由基羰基化反应策略

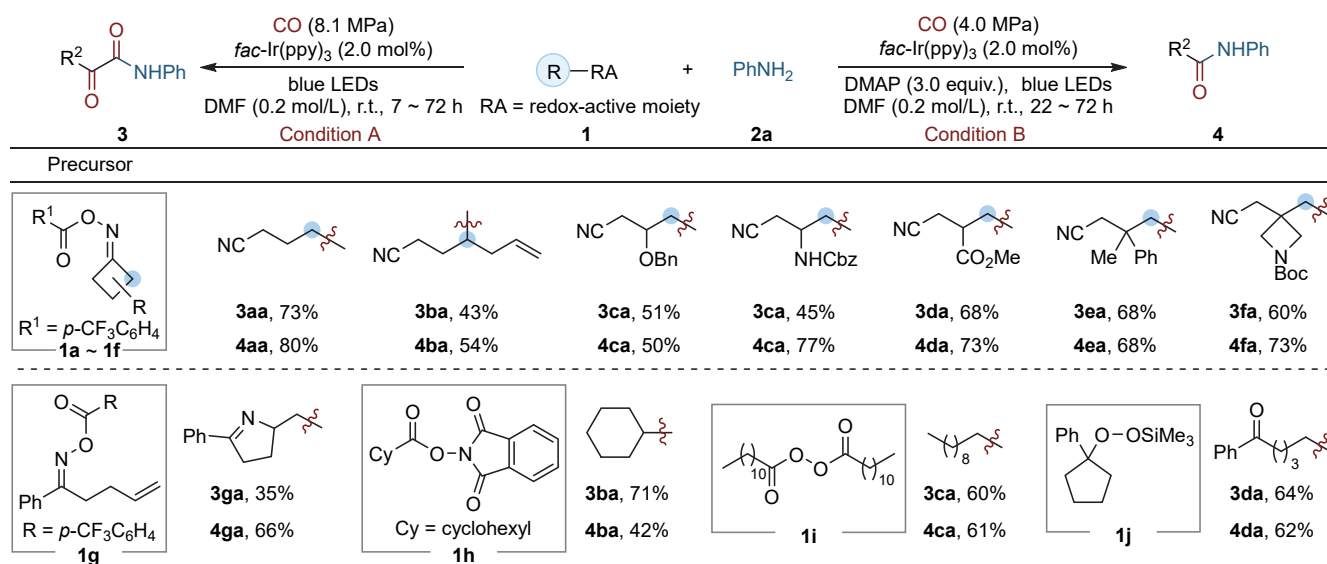
Scheme 1 Strategies for switchable radical carbonylation

* Corresponding author. E-mail: xwu2020@dicp.ac.cn or xiao-fengwu@catalysis.de. Published online August 31, 2022.

通过对反应条件进行筛选, 作者分别确定了双羰基化(condition A)和单羰基化(condition B)的最优反应条件. 在此基础上作者对胺和自由基前体的反应性进行了拓展. 首先, 不同的芳香胺和烷基胺(包括一些药物分子)在标准反应条件下, 均以良好的产率分别得到相应的双羰基化产物 α -酮酰胺和单羰基化产物酰胺. 接着他们还探究了不同的烷基自由基前体, 代表性的底物拓展结果见 Scheme 2. 带有不同官能团取代基(包括烯丙基、苄氧基、酰胺、酯基等)的酮酯在两种不同的条件下都有良好的兼容性, 以中等到良好的收率得到相应的 α -酮酰胺或酰胺. 此外, 其他的烷基自由基前体, 如邻苯二甲酰亚胺活性酯、过氧化十二酯、环戊基过氧硅醚都适用于该催化体系. 甚至该策略也能成功地应用于四组分自由基可控胺羰基化反应中, 转化得到有价值的三氟

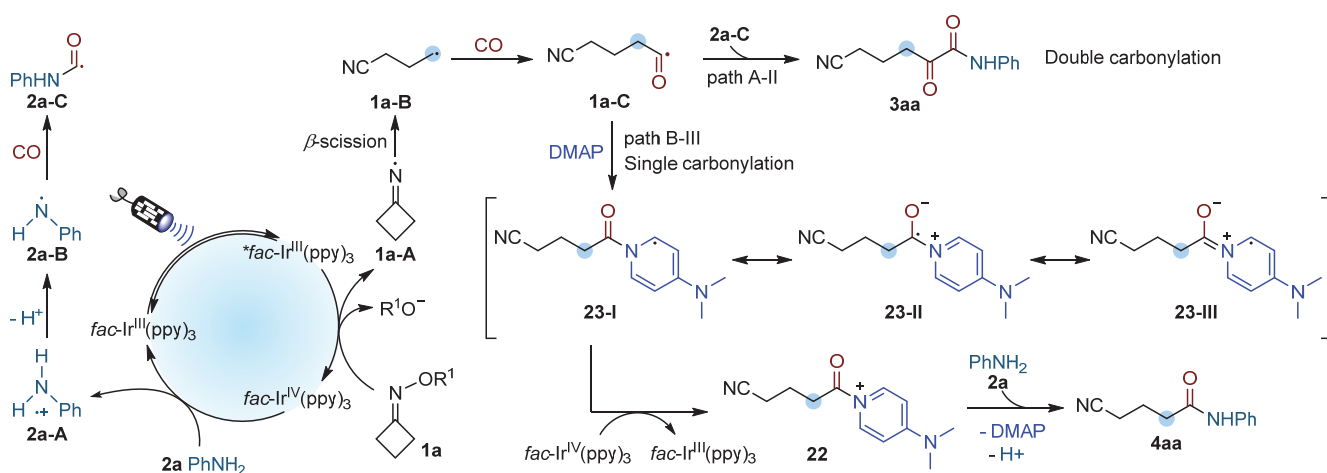
甲基化的 α -酮酰胺和酰胺. 进一步的实用性考察显示: 模板反应也能轻松地扩大到克级的规模, 双羰基化产物能够衍生化用于构建嘧啶、咪唑及吡啶等杂环.

为了进一步了解反应历程, 他们将实验和理论研究相结合提出了可能的反应机理(Scheme 3). 双羰基化过程: 在光催化作用下, 胺先发生单电子氧化生成氮正离子自由基 **2a-A**, 随后脱质子捕获 CO 生成胺酰基自由基 **2a-C**; 同时烷基自由基前体原位生成酰基自由基 **1a-C**, 最后胺酰基自由基 **2a-C** 与酰基自由基 **1a-C** 通过交叉偶联得到 α -酮酰胺. 单羰基化过程: *N,N*-二甲基氨基吡啶(DMAP)竞争性地捕获原位生成的烷酰基自由基 **1a-C**, 随后再发生单电子氧化生成酰基吡啶盐中间体 **22**, 最后中间体 **22** 再与胺反应得到相应的单羰基化产物酰胺.



图式 2 代表性自由基前体和代表性底物范围

Scheme 2 Representative radical precursors and substrates scope



图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Possible mechanism

综上所述, 肖文精/陈加荣团队发展了光诱导自由基前体与 CO 通过亲和性调控实现可控自由基胺羰基化反应, 合成了一系列高选择性官能团化的 α -酮酰胺和酰胺. 他们与戚孝天课题组和蒋敏课题组合作, 将实验和理论研究相结合, 阐明了可能的反应机理, 并对单羰基化和双羰基化产物的选择性控制进行了合理的解释. 该研究为自由基可控胺羰基化反应提供了新的方法和思路, 同时为探究光诱导其他各种自由基可控胺羰基化反应奠定了理论基础.

References

- [1] Peng, J.-B.; Geng, H.-Q.; Wu, X.-F. *Chem* **2019**, *5*, 526.
[2] Ding, Y.; Huang, H. *Chem. Catal.* **2022**, *2*, 1467.

- [3] You, C.; Li, S.; Li, X.; Lan, J.; Yang, Y.; Chung, L. W.; Lv, H.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4977.
[4] Ren, X.; Wang, Z.; Shen, C.; Tian, X.; Tang, L.; Ji, X.; Dong, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 17693.
[5] Tian, B.; Li, X.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 14881.
[6] Cheng, S.; Luo, Y.; Yu, T.; Li, J.; Gan, C.; Luo, S.; Zhu, Q. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 837.
[7] Chen, M.; Wang, X.; Yang, P.; Kou, X.; Ren, Z.-H.; Guan, Z.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12199.
[8] Lu, L.; Pei, X.; Mei, Y.; Deng, Y.; Zhang, H.; Zhang, L.; Lei, A. *Chem* **2018**, *4*, 1.
[9] Zhao, F.; Ai, H.-J.; Wu, X.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200062.
[10] Lu, B.; Xu, M.; Qi, X.; Jiang, M.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 14923.

(Cheng, F.)