

不对称氧化偶氮化合物的光化学合成及氧化偶氮官能团转移反应

毛志诚 陈加荣*

(华中师范大学化学学院 武汉 430079)

Photochemical Synthesis of Unsymmetric Azoxy Compounds and Azoxy Group Transfer Reactions

Mao, Zhicheng Chen, Jiarong*

(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

偶氮化合物在染料、药物化学以及有机功能材料等领域都具有广泛的应用^[1], 氧化偶氮化合物是偶氮化合物对应的氧化态结构, 其中一个氮原子与氧相连^[2], 迄今为止偶氮化合物的研究明显多于氧化偶氮化合物. 早在 1931 年 Bigelow 和 Palmer 就实现了 100 g 规模的氧化偶氮苯的合成^[3], 并且 1949 年化学家们也成功从苏铁中分离获得了氧化偶氮化合物^[4]. 从那时起, 科研人员又相继从蘑菇、海绵和土壤细菌中发现了氧化偶氮化合物的存在, 同时这些氧化偶氮化合物大多都表现出了广泛的生物活性(图 1)^[4]. 此外, 氧化偶氮官能团由于高的氮和氧含量也使得其在高能材料的开发中具有一定的潜在应用价值^[5]. 从合成角度来看, 对称的氧化偶氮化合物可以从胺的氧化偶联或者硝基化合物的还原偶联进行合成^[2]. 然而, 现有合成方法对于不对称氧化偶氮化合物具有一定的局限性, 使得其发展较为缓慢, 并且大多数已发现具有生物活性的氧化偶氮化合物大多是不对称氧化偶氮化合物^[4].

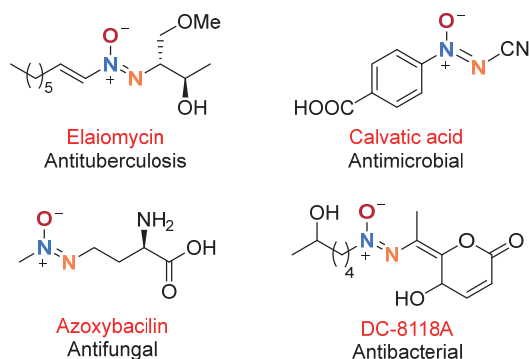


图 1 氧化偶氮化合物在药物中的发现

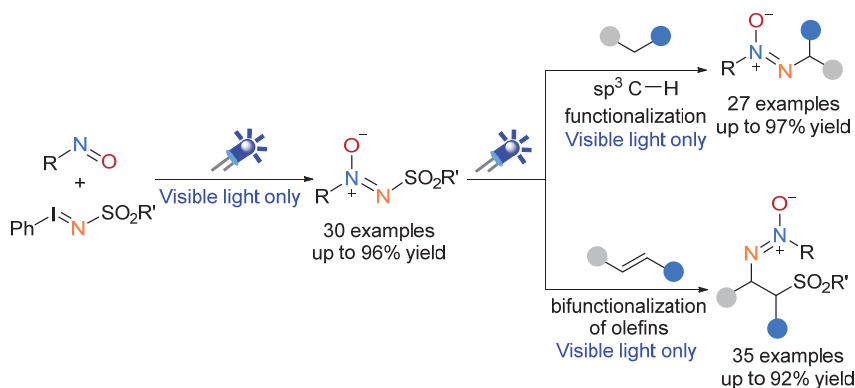
Figure 1 Azoxy compounds in drug discovery

为解决不对称氧化偶氮化合物的合成问题, 安徽大学化学化工学院宣俊课题组和亚琛工业大学 Koenigs 课题组^[6]合作, 使用亚硝基化合物作为氮宾捕获试剂, 与亚胺碘苯在光照条件下产生的氮宾发生加成反应, 成功实现了磺酰基保护的不对称氧化偶氮化合物的光化学合成(Scheme 1). 此外, 他们还将这种磺酰基保护的氧化偶氮化合物作为氧化偶氮官能团转移试剂, 在光照条件下通过 N—S 键的均裂实现了 C(sp³)—H 键的胺化反应以及烯基醚的双官能化反应, 构建了一系列结构多样的不对称氧化偶氮化合物. 该反应条件温和, 无需使用任何光催化剂以及添加剂, 仅在可见光照射下即可高效发生.

对于磺酰基保护的氧化偶氮化合物的光化学合成, 该策略不仅适用于亚硝基芳烃, 同时对亚硝基吡啶、烷基亚硝基化合物具有很好的官能团耐受性. 需要指出的是, 研究人员也将该策略应用到了布洛芬(Ibuprofen)、胆固醇(Cholesterol)及丙泊酚(Propofol)等活性分子的后期修饰, 均能够以中等至良好的收率获得磺酰基保护的氧化偶氮化合物.

在条件优化过程中, 作者发现当使用四氢呋喃作为溶剂时, 目标氧化偶氮化合物的收率有明显下降. 作者通过控制实验发现磺酰基保护的氧化偶氮化合物在可见光照射下能够与四氢呋喃发生氧化偶氮官能团转移反应, 并且通过 X 单晶衍射对产物结构进行了进一步确认. 此外, 作者通过官能团普适性研究发现该策略不仅适用于四氢呋喃和 1,4-二氧六环类型的环醚, 同时还适用于乙醚等链状醚和四氢噻吩等. 作者猜测这一过程可能是由于磺酰基保护的氧化偶氮化合物在可见光照射

* Corresponding author. E-mail: chenjiarong@mail.ccnu.edu.cn. Published online December 15, 2023.



图式 1 不对称氧化偶氮化合物的光化学合成及氧化偶氮官能团转移反应

Scheme 1 Photochemical Synthesis of Unsymmetric Azoxy Compounds and Azoxy Functional Group Transfer Reaction

下通过 N—S 键均裂产生双自由基中间体所导致的。

为了更深层次地解释这一溶剂依赖性的反应，作者对反应机理进行了详细研究，并且通过控制实验、紫外吸收谱图、自由基捕获实验、EPR 研究并结合 Koenigs 课题组进行的密度泛函理论(DFT)提出了可能的反应机理。研究表明当使用四氢呋喃作为溶剂时，这类磺酰基保护的氧化偶氮化合物在可见光照射下能够通过 N—S 键的均裂产生 N 中心自由基和 S 中心自由基，其中 S 中心自由基可以攫取四氢呋喃 α 位的氢原子产生新的 C 中心自由基，随后通过 C 中心自由基与 N 中心自由基的偶联可以得到氧化偶氮官能团转移的目标产物。

在确定反应机理是通过双自由基中间体进行的之后，作者进一步考虑将不对称氧化偶氮化合物作为双官能化试剂开发^[7]，并成功将其应用于烯烃的双官能化反应。然而该策略也存在着一定的局限性，仅适用于烯基醚底物或烯基硫醚底物，可能是由于 S 原子或者 O 原子对自由基中间体的稳定起到了一定的作用。但是对于芳基烯烃或者烷基烯烃并不适用，同时该策略需要使用溶

剂量的烯基醚作为反应底物。

综上，安徽大学化学化工学院宣俊课题组和亚琛工业大学 Koenigs 课题组使用亚硝基化合物作为氮宾捕获试剂，成功构建了一系列磺酰基保护的氧化偶氮化合物，并将这类氧化偶氮化合物应用到了单一可见光照射下的氧化偶氮官能团转移反应，为不对称氧化偶氮化合物的合成与开发提供了新的方法，该策略有望在合成化学、新药开发等领域中得到更多的应用。

References

- [1] Crespi, S.; Simeth, N. A.; König, B. *Nat. Chem. Rev.* **2019**, *3*, 133-146.
- [2] He, H.-Y.; Niikura, H.; Du, Y.-L.; Ryan, K. S. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2991-3046.
- [3] Bigelow, H. E.; Palmer, A. *Org. Synth.* **1931**, *11*, 16.
- [4] Wibowo, M.; Ding, L. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 3482-3491.
- [5] Wang, L.; Zhai, L.; She, W.; Wang, M.; Zhang, J.; Wang, B. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 871684.
- [6] Cai, B.-G.; Empel, C.; Yao, W.-Z.; Koenigs, R. M.; Xuan, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202312031.
- [7] Huang, H.-M.; Bellotti, P.; Ma, J.; Dalton, T.; Glorius, F. *Nat. Chem. Rev.* **2021**, *5*, 301.

(Zhao, C.)