

Werner 盐作为镍源和氨源光化学合成芳基伯胺

郑先舟 袁伟明*

(华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)

Werner Salt as Nickel and Ammonia Source for Photochemical Synthesis of Primary Aryl Amines

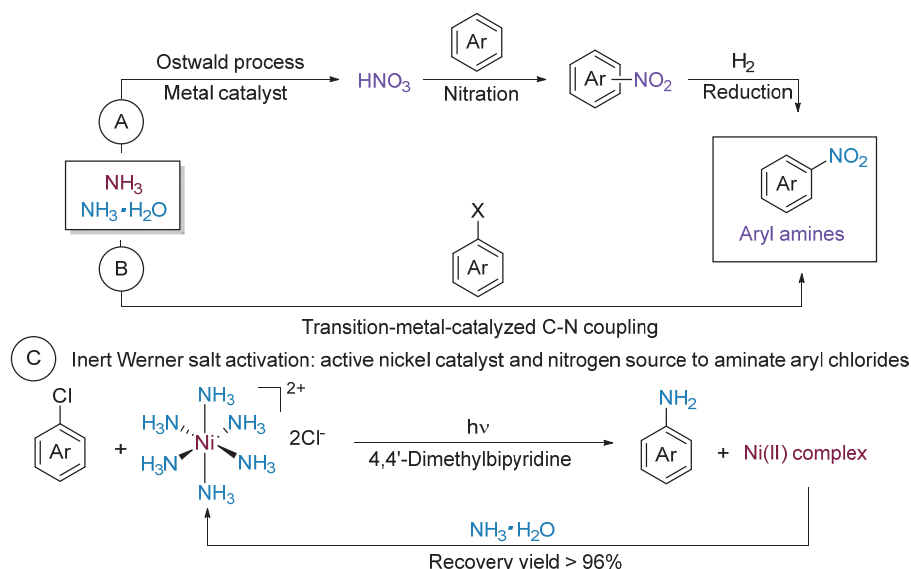
Zheng, Xianzhou Yuan, Weiming*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074)

将廉价丰富的原料转化成高附加值的精细化学品是合成化学永恒的主题. 氨是化肥工业和有机化工的重要原料, 全球每年通过 Haber-Bosch 法合成氨的总量超过 1.82 亿吨^[1], 巨大的产量和低廉的价格使其成为合成含氮化合物的理想原料. 以苯胺及其衍生物为代表的芳基伯胺是医药、农药、染料、功能材料及高分子材料中的关键中间体^[2]. 工业上合成苯胺及其衍生物要经过芳烃的硝化和加氢还原过程, 硝化过程中作为氮源的 HNO_3 是通过两步 Ostwald 法制备的(Scheme 1, A)^[3], 由于使用硫酸和硝酸作为硝化试剂, 该工艺反应选择性差, 且会产生大量废酸, 后处理困难. 因此, 发展利用廉价易得的氨直接作为氮源合成芳胺及其衍生物的方法

是亟待解决的问题.

过渡金属催化的 Buchwald-Hartwig 和 Ullmann-Ma C—N 偶联方法的发展, 使得氨及氨的替代物^[4]和芳基亲电试剂直接合成芳基伯胺成为可能(Scheme 1, B). 然而, NH_3 倾向于与金属催化剂配位生成稳定的金属-氨络合物(Werner 盐)导致催化剂失活, 从而限制了这些催化体系在芳胺合成中的应用. 陕西师范大学化学化工学院薛东课题组^[5-9]一直致力于光促进镍催化 C—O/C—N 键偶联反应. 为了解决这个难题, 该课题组开发了利用惰性的 Werner 盐 $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$ 同时作为氮源和预催化剂与卤代芳烃在光照下合成一级芳胺的新方法(Scheme 1, C)^[10]. 值得一提的是, 该镍-氨盐 $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$ 廉价



图式 1 氨作为氮源在合成芳胺中的应用

Scheme 1 Application of ammonia as nitrogen source in synthesis of aromatic amines

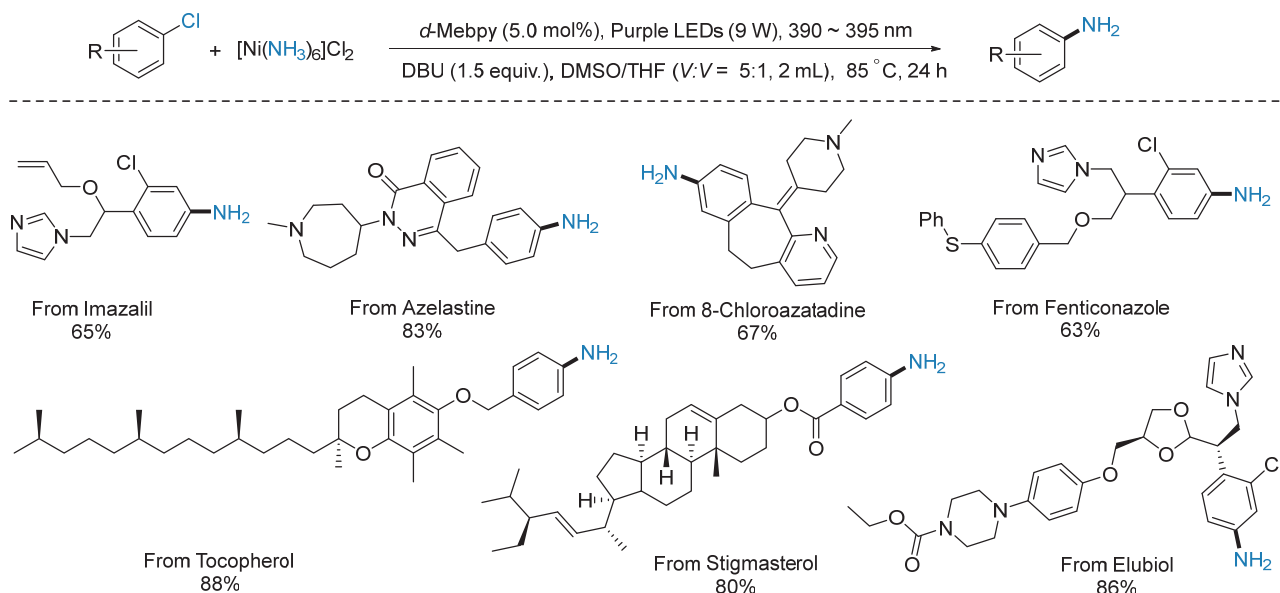
* Corresponding author. E-mail: yuanwm@hust.edu.cn. Published online February 5, 2024.

易得, 一次制备可得超过 150 g, 其成本低于 0.7 元每克. 不同于大多数有机镍催化剂, 其对水和空气相当稳定而且易于回收. 反应结束后, 向母液中加入氨水形成 $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$ 络合物, 经过简单的超声、静置和过滤即可实现 Ni 催化剂回收(回收率高达 96%), 产物中金属残留量极低仅有 4.6 mg/kg, 符合绿色化学理念. 该反应显著的优点是反应容易放大, 可实现克级规模制备. 该反应底物范围广泛, 实现了多种芳基氯化物以及药物分子的直接胺化(Scheme 2).

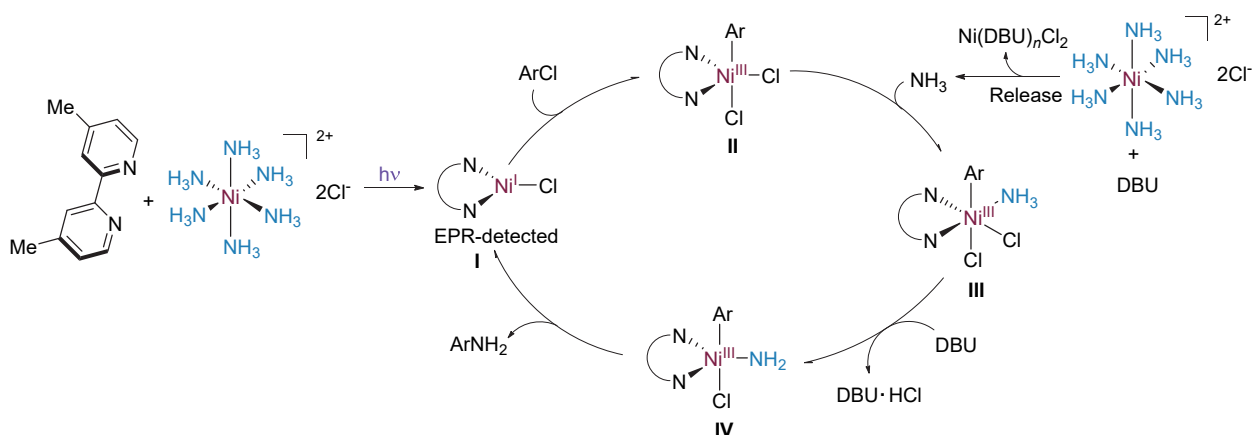
为了探究该反应过程, 作者做了一系列机理实验. 首先, 紫外/可见光吸收和高分辨质谱数据及动力学实验证明了反应过程中原位生成了活性的镍物种 $[\text{Ni}(d\text{-Mebpy})]\text{Cl}_2$. 然后, 控制实验表明了有机碱添加剂 1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一烯-5 (DBU) 不仅能中和反应中

成的 HCl, 而且能促进 $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$ 缓慢释放 NH_3 . 作者认为这可能是因为 DBU 对 Ni(II) 有较弱的配位能力. 直接加入氨水作为氮源, 反应产率从 97% 骤降至 17%, 说明 NH_3 的缓慢释放是维持催化效率的关键. 最后, 电子顺磁共振(EPR)和自由基捕获实验证明反应中生成了具有催化活性的 Ni(I) 物种和氨自由基阳离子, 其中光照是必不可少的条件. 这些结果表明: 在光照条件下, 具有催化活性的 Ni(I)-*d*-Mebpy 物种是由 $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$ 和配体产生的.

基于上述实验结果和近期研究, 该反应可能的机理为(Scheme 3): 在光激发下, *d*-Mebpy 配体和 $[\text{Ni}(d\text{-Mebpy})]\text{Cl}_2$ 配位生成联吡啶镍 Ni(II) 复合物. 同时, NH_3 转移一个电子给 Ni(II) 物种, 生成活性的 Ni(I) 物种和氨基自由基阳离子. 然后 Ni(I) 物种和芳基氯进行氧化加成



图式 2 药物分子的胺化
Scheme 2 Amination of drug molecules



图式 3 反应机理
Scheme 3 Proposed mechanism

产生Ni(III)物种 **II**, 随后又捕获由[Ni(*d*-Mebpy)]Cl₂释放的NH₃生成中间体 **III**. **III** 经历去质子和还原消除过程释放出产物芳基伯胺, 并再生催化剂 **I**, 完成催化循环.

综上所述, 薛东课题组利用低活性的 Werner 盐 [Ni(NH₃)₆]Cl₂ 作为氮源和催化剂前体, 成功实现了对芳基氯化物的胺化反应, 合成了多种官能团兼容的芳基伯胺, 并且完成了对众多药物分子的胺基化改造. 更具吸引力的是, 该 Werner 盐 [Ni(NH₃)₆]Cl₂ 不仅是廉价易得、稳定可靠的NH₃源和Ni源, 而且回收利用非常方便, 这些特性不仅使得大规模合成苯胺及其衍生物成为可能, 同时也为 Werner 盐在有机合成中的应用提供了新机遇^[10].

References

- [1] Ashida, Y.; Arashiba, K.; Nakajima, K.; Nishibayashi, K. *Nature*

- 2019, 568, 536.
[2] Roundhill, D. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1.
[3] Lim, J.; Fernández, C. A.; Lee, S. W.; Hatzell, M. C. *ACS Energy Lett.* **2021**, 6, 3676.
[4] Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3525.
[5] Li, G.; Yang, L.; Liu, J. J.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Zhang, Z.; Xiao, J.; Xue, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 5230.
[6] Song, G.; Yang, L.; Li, J. S.; Tang, W. J.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 21536.
[7] Song, G.; Nong, D. Z.; Li, J. S.; Li, G.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 10285.
[8] Song, G.; Nong, D. Z.; Li, Q.; Yan, Y.; Li, G.; Fan, J.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D. *ACS Catal.* **2022**, 12, 15590.
[9] Song, G.; Li, Q.; Nong, D. Z.; Song, J.; Li, G.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202300458.
[10] Song, G.; Song, J.; Li, Q.; Nong, D.-Z.; Dong, J.; Li, G.; Fan, J.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202314355.

(Lu, Y.)