

氮杂环卡宾催化酰基肟生成亚胺自由基：一种快速合成菲啉的方法

唐俊鸿 周聪颖* 王成明*

(暨南大学化学与材料科学学院 广东广州 511443)

摘要 通过氮杂环卡宾催化, 酰基肟能够顺利生成亚胺自由基, 结合芳香亲电均裂策略, 可快速构建具有多种官能团的菲啉化合物. 该反应可进一步放大到克级规模, 并应用于生物活性分子三球啉的绿色合成中. 初步的机理研究表明, 该转化可能涉及自由基过程.

关键词 氮杂环卡宾; 酰基肟; 亚胺自由基; 菲啉

Iminyl Radicals from Acyl Oximes by *N*-Heterocyclic Carbene Catalysis: A Rapid Approach to Phenanthridines

Tang, Junhong Zhou, Congying* Wang, Chengming*

(College of Chemistry and Materials Science, Jinan University, Guangzhou 511443, Guangdong Province, China)

Abstract The phenanthridine motif is a ubiquitous feature in a wide array of natural products, medicines, and functional compounds. Due to their remarkable pharmacological activities in medicinal chemistry, phenanthridine and its analogues have garnered significant attention over the years. Consequently, numerous endeavors have been devoted to developing adaptable techniques for synthesizing phenanthridines with various modifications. Notably, cyclization reactions involving iminyl radicals have emerged as a prominent tactics, prized for their exceptional atom economy and superior catalytic effectiveness. Traditionally, iminyl radicals are accessed from acyl oximes through homolytic N—O bond cleavage under harsh conditions, including microwave heating at elevated temperatures (up to 240 °C) or UV irradiation. Alternatively, the N—O bond of acyl oximes can undergo single-electron reduction to yield iminyl radicals and acyloxy anions. Despite recent breakthroughs in this field, many of these transformations rely on transition metals, which can result in problematic metal residues, particularly in pharmaceutical applications. Furthermore, they often require extrinsic precious photosensitizers, such as pyridyl-iridium complexes and artificially complicated compounds. These limitations render related methods less than ideal in terms of synthetic functionality, cost-effectiveness, and environmental sustainability. Consequently, there is a pressing need to develop more environmentally sustainable and user-friendly methods for generating iminyl radicals using low-cost and eco-friendly catalysts. As part of our ongoing research into radical chemistry and heterocycle construction, we have recently disclosed several metal-free, environmentally-benign intermolecular radical-addition triggered homolytic aromatic substitution (HAS) reactions to functionalize phenanthridines using *N*-heterocyclic carbene (NHC) catalysis from vinyl azides or biaryl isonitriles. These promising results motivated us to further explore the possibility of constructing the phenanthridine core structure directly from acyl oximes by more straightforward intramolecular reactions. Herein, we have developed a novel and environmentally benign approach for generating iminyl radicals from acyl oximes via NHC catalysis, obviating the need for transition metals, oxidants, or light. This methodology has enabled the expedient synthesis of a diverse range of phenanthridines bearing various functional groups. Furthermore, the established protocol is proposed to proceed through a single electron transfer (SET) radical process.

Keywords *N*-heterocyclic carbene; acyl oxime; iminyl radical; phenanthridine

1 引言

菲啉杂环是众多天然产物、药物分子和功能化合物中普遍存在的结构单元^[1]. 由于菲啉及其衍生物在药物化学中具有显著的药理活性(图 1a), 多年来它们的高效合成一直备受关注^[2]. 值得注意的是, 涉及亚胺自由基的环化反应已成为一种重要的合成策略, 因其具有出色

的原子经济性和卓越的催化效率^[3].

传统上, 亚胺自由基主要通过微波加热(高达 240 °C)^[4]或紫外线照射^[5](图 1b)等苛刻条件使酰基肟发生 N—O 键均裂而获得. 另外, 酰基肟的 N—O 键还可以通过单电子还原生成亚胺自由基和羧酸阴离子(图 1b)^[6-8]. 尽管该领域近期已取得了众多突破, 但许多转化仍高度依赖于过渡金属, 这可能导致药物合成应用中

* E-mail: zhoucy2018@jnu.edu.cn; cmwang2019@jnu.edu.cn

Received April 8, 2025; published May 6, 2025.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the Central University Basic Research Fund of China (Nos. 21620318, 2019QNGG22) and Guangdong Basic and Applied Basic Research Fund (Nos. 2023A1515012849, 2025A1515012467).

项目受中央高校基本科研业务费(Nos. 21620318, 2019QNGG22)和广东省基础与应用基础研究基金(Nos. 2023A1515012849, 2025A1515012467)资助.

出现金属残留问题^[6]. 此外, 这些转化通常还需要外在昂贵的光敏剂催化^[7], 如吡啶基-铈络合物和人工合成的光敏剂. 这些局限性导致相关方法在合成通用性、成本效益和环境可持续性方面表现不尽人意. 因此, 迫切需要开发对环境友好、更加经济性的方法: 使用低成本和绿色的催化剂来产生亚胺自由基.

我们课题组^[9]一直致力于自由基化学和杂环构建方面的研究. 最近, 我们报道了几种无金属参与、环境友好的分子间自由基加成引发的均裂芳香取代反应 (Homolytic aromatic substitution, HAS), 这些反应使用 *N*-杂环卡宾 (*N*-heterocyclic carbene, NHC) 催化, 利用乙烯基叠氮^[10]或联芳基异腈^[11]为原料可快速构建官能化的菲啶 (图 1c). 这些有趣的结果促使我们进一步探索通过更为直接的分子内反应——直接从酰基肟构建菲啶骨架的可能性. 在本工作中, 我们报道了一种简便且可

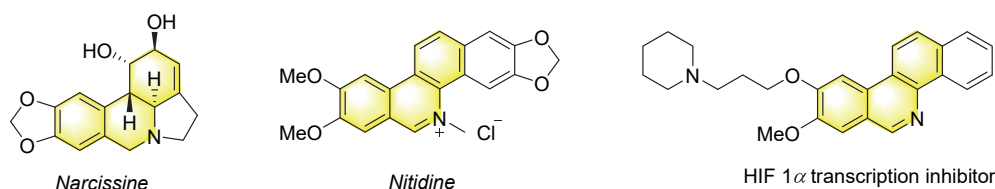
持续的方法: 通过 NHC 催化的分子内 HAS 型自由基环化, 能够快速构建结构多样的众多菲啶骨架 (图 1c).

2 结果与讨论

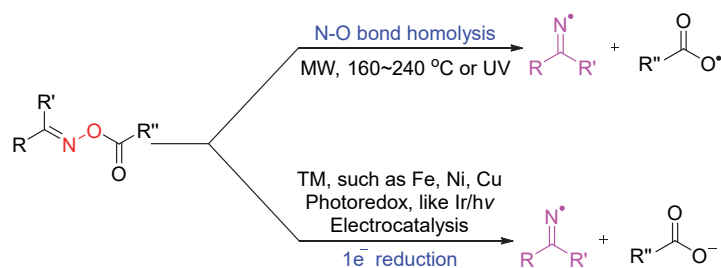
2.1 反应条件优化

我们以苯甲酰肟 **1a** 为底物, 对模板反应展开研究. 经过一定优化后, 在 NHC 催化下目标产物 6-甲基菲啶 **2a** 可以 88% 的核磁产率获得 (表 1, Entry 1). 表 1 总结了条件优化过程中的一些代表性结果. 值得注意的是, 其它溶剂 (表 1, Entries 2~4), 包括乙腈、苯甲醚和二甲基亚砜等, 反应效果均不如 1,4-二氧六环. 在所筛选的各种有机碱和无机碱中 (表 1, Entries 1 和 5~7), 4-二甲氨基吡啶 (4-Dimethylaminopyridine, DMAP) 反应效果最好. 其它 NHC 催化剂 (NHC **B**~**D**) 虽然也可促进该转化, 但

(a) Prevalent examples of bioactive phenanthridines



(b) Typical methods for the generation of iminyl radicals



(c) Catalytic radical cyclization to phenanthridines: the power of NHCs

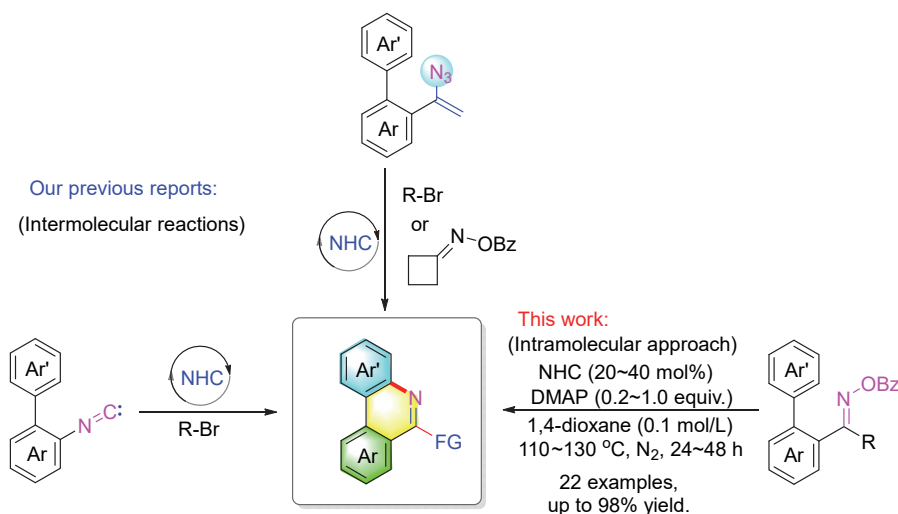


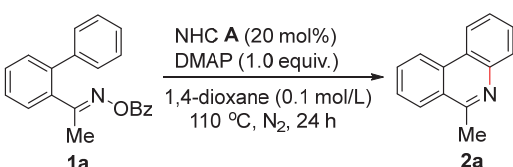
图 1 研究背景

Figure 1 Research background

效率普遍低于 NHC A(图 2). 将 DMAP 的量减少($n_{\text{碱}}/n_{\text{底物}}=20\%$), 反应产率可进一步提高至 90%(表 1, Entry 11). 然而, 将反应时间缩短至 8 h(表 1, Entry 12), 导致产物 **2a** 的产率显著降低, 因原料 **1a** 大部分未转化. 最后, 对照实验证实: NHC 催化剂对于该自由基过程顺利进行具有不可或缺的作用(表 1, Entry 13).

表 1 反应条件优化

Table 1 Reaction conditions optimization



Entry	Variations	Yield ^a /%
1	None	88
2	MeCN as the solvent	70
3	PhOMe as the solvent	35
4	DMSO as the solvent	76
5	K ₃ PO ₄ as the base	19
6	^t BuONa as the base	25
7	DBU as the base	58
8	NHC B as the catalyst	76
9	NHC C as the catalyst	22
10	NHC D as the catalyst	57
11	0.2 equiv. of DMAP	90
12 ^b	React for 8 h	40
13	Without NHC A	N.D.

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), NHC A (0.02 mmol), DMAP (0.1 mmol), 1,4-dioxane (1.0 mL), 110 °C, N₂, 24 h, NMR yield; ^b DMAP (0.02 mmol); N.D.: Not detected. DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

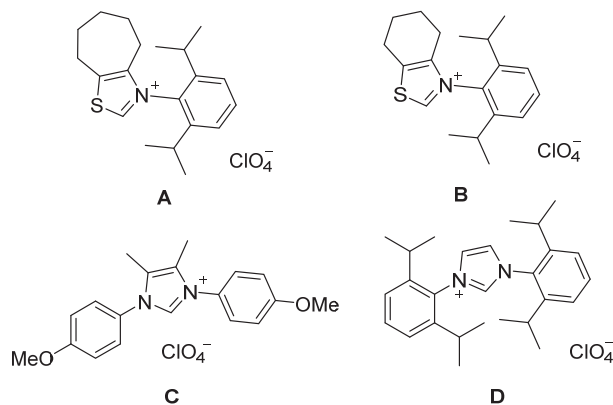


图 2 NHC 催化剂 A~D 的结构

Figure 2 Structures of NHC catalysts A~D

2.2 反应底物普适性的考察

在最佳条件下, 我们进一步研究了亚胺自由基环化反应的底物适用范围(图 3). 该转化过程可与多种官能团兼容. 具体来说, 无论取代基的电子性质如何, 如带有甲基、甲氧基、硫甲基、叔丁基、苯基、氯、氰基、三氟甲基和酯基等多种取代基的对位取代苯甲酰肼都

能有效地转化为相应的菲啶产物(**2a~2k**). 另外, 在自由基串联转化过程中, 芳香环上非邻位的卤素也可以很好地兼容(**2h** 和 **2q**). 然而, 当氯原子位于邻位时, 获得了两种不同的产物(**2a** 和 **2v**). 该反应还适用氟原子以及甲氧基或具有类似结构的底物(**2c**, **2k**, **2m**, **2q**, **2r**)^[12], 这些基团广泛存在于众多药物分子或生物活性化合物中. 其中, **2r** 的产率下降是由于邻位甲氧基的位阻所致. 值得说明的是, 间位取代的底物(**1l**)在此转化中表现出良好的区域选择性(未分离到其它区域异构体). 此外, 具有 π 扩展体系的底物(**1n~1p**)也可顺利地得到所需产物(**2n~2p**). 对于芳香醛所形成的肟酯(**1s** 和 **1u**)在此转化中同样有效(**2s** 和 **2u**), 虽然产率有所下降(可能是由于所形成的亚胺自由基中间体不稳定所致). 最后, 芳香杂环肟酯(**1t**)也可有效地进行转化, 并以 75% 的产率得到了所需产物(**2t**). 然而, 由于中间体的稳定性较差或环化张力较大等因素, 也有失败的例子(如 **2w~2z**).

2.3 合成上的应用

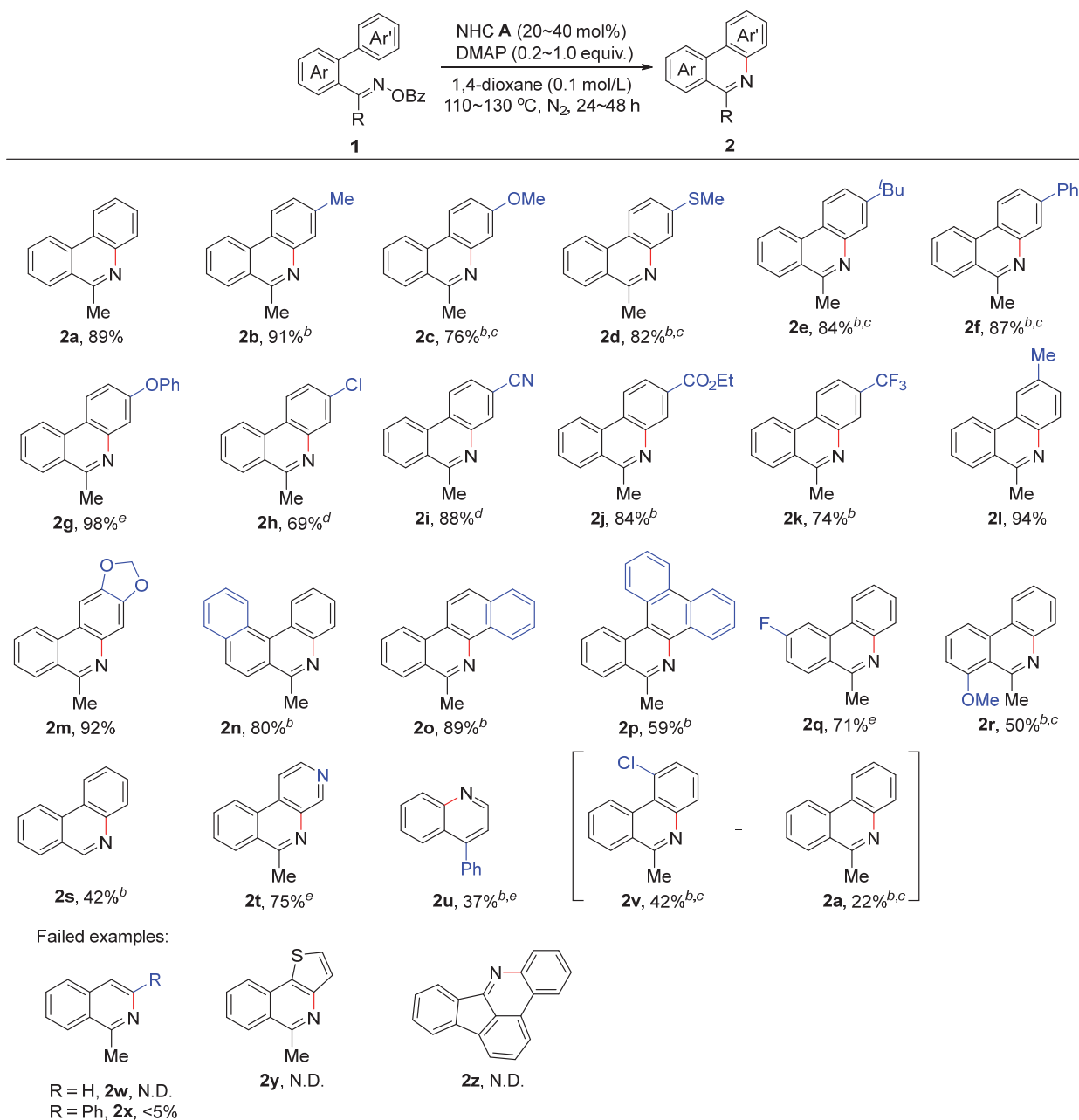
上述转化可进一步放大到克级反应(图 4a), 这进一步凸显了这一串联自由基过程的实用性. 此外, 我们将所发展的方法学成功应用到天然生物碱三球啶(*Trisphaeridine*)的简洁合成中(图 4b). 三球啶是从石蒜科开花植物中分离出的一种生物碱, 具有多种药理特性, 包括显著的抗癌活性^[13]. 我们的合成策略始于钯催化的 Suzuki 偶联反应, 以生成相关醛 **1ab**. 随后用盐酸羟胺处理化合物 **1ab**, 再用苯甲酰氯进行酰化, 以良好产率得到酰基肟 **1z**. 最后, 利用所确定的反应条件, 通过 **1z** 的自由基环化反应, 以 32% 的产率获得了生物碱三球啶 **3**, 进一步展现了我们所发展方法在合成复杂分子方面的有效性.

2.4 反应机理研究

为了阐明反应机理, 我们开展了自由基抑制实验. 向体系中加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)或 1,1-二苯基乙烯(图 5a, 5b), 反应产率显著降低, 这表明该过程可能涉及自由基中间体. 此外, 通过添加 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)(图 5c), 电喷雾离子化质谱(ESI-MS)可检测到相应的亚胺自由基加合物, 进一步证实了该反应是一个自由基过程^[14].

2.5 可能的反应机理

基于以上实验结果和此前文献报道^[9d-9f,10-11,14-18], 我们提出了该 NHC 催化菲啶合成反应的可能机制(图 6). 首先, 在 NHC 催化作用下, 酰基肟底物 **1a** 经由单电子转移生成 α -碳自由基中间体 **B**^[9d-9f,10-11,14-16]. 该自由基中间体 **B** 可迅速发生分子内自由基加成/脱氢质子/单电子转移氧化等过程^[17-18], 最终生成菲啶产物 **2a**, 同时实现 NHC 催化剂的再生.

图3 底物普适性探索^aFigure 3 Substrates scope^a

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), NHC **A** (0.04 mmol), DMAP (0.04 mmol), 1,4-dioxane (2.0 mL), 110 °C, N₂, 24 h, isolated yield; ^b NHC **A** (40 mol%), DMAP (1.0 equiv.); ^c 130 °C; ^d 36 h; ^e 48 h; N.D.: Not detected.

3 结论

综上所述,我们发展了一种新颖的环境友好型策略:通过氮杂环卡宾的催化作用,实现了酰基肟向亚胺自由基的转化,整个过程无需任何过渡金属、氧化剂或光照。该方法为高效合成功能化的菲啉类化合物提供了一条便捷途径。进一步的机理研究表明该反应涉及单电子转移自由基过程。目前,我们正在深入探索该转化反应的实用性,并对其作用机制进行更详细的研究,相关成果将在后续报道中呈现。

4 实验部分

4.1 NHC 催化菲啉合成反应的实验步骤

在氮气氛围下,将酰基肟 **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.)、氮杂环卡宾 **A** (0.04 mmol, 20 mol%)及 4-二甲氨基吡啶 (0.04 mmol, 0.2 equiv.)精确称量至 Schlenk 管中。随后通过侧管,利用注射器加入 1,4-二氧六环(2.0 mL),于 110 °C 持续搅拌反应 24 h。反应结束后,待混合物冷却至室温,加入去离子水(10 mL),并采用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取。收集有机相后以饱和食盐水(10 mL)洗涤,经

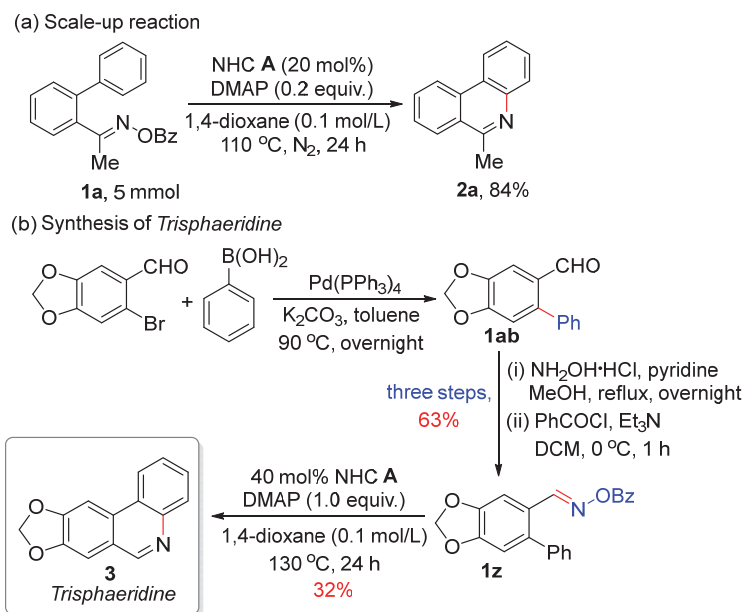


图4 合成上的应用
Figure 4 Synthetic applications

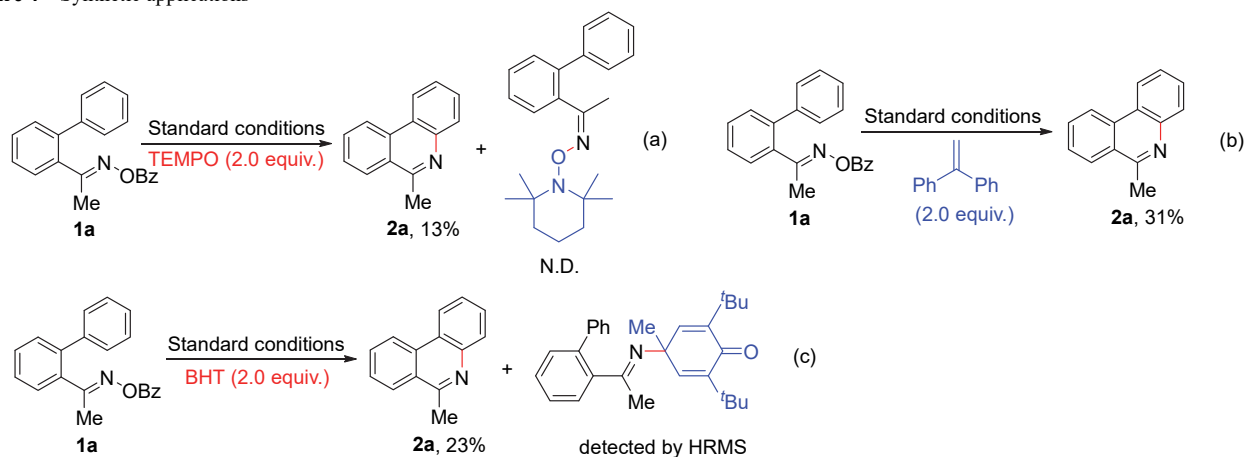


图5 自由基抑制实验
Figure 5 Radical inhibition experiments

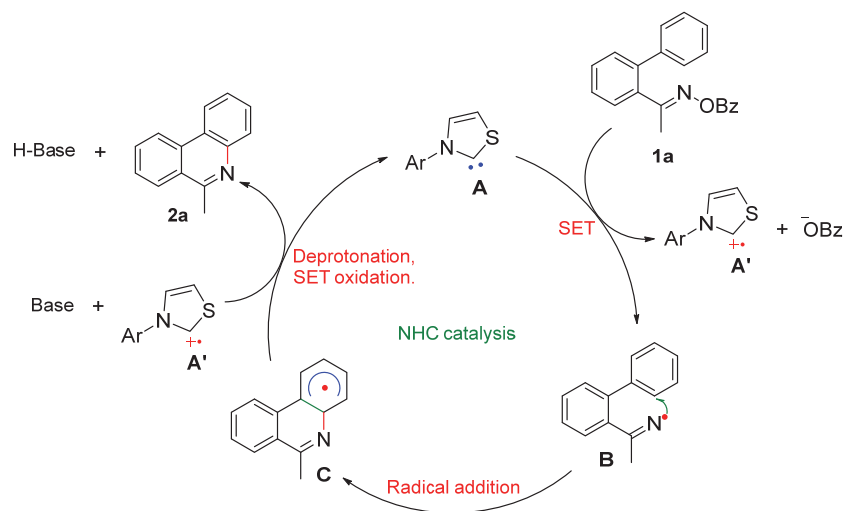


图6 可能的反应机理
Figure 6 Proposed mechanism

无水硫酸钠干燥, 减压浓缩去除溶剂, 所得残留物利用硅胶柱层析纯化, 经石油醚/乙酸乙酯洗脱, 得产物 **2**。

References

- [1] (a) Tumir, L.-M.; Stojković, M. R.; Piantanida, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2930. (b) Han, N.; Yang, Z.; Liu, Z.; Liu, H.; Yin, J. *Nat. Prod. Commun.* **2016**, *11*, 1181.
- [2] (a) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3505. (b) Tito, A. D.; Abdulla, H. O.; Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1476. (c) Talukdar, V.; Vijayan, A.; Katari, N. K.; Radhakrishnan, K. V.; Das, P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1202.
- [3] (a) Jackman, M. M.; Cai, Y.; Castle, S. L. *Synthesis* **2017**, *49*, 1785. (b) Pratley, C.; Fenner, S.; Murphy, J. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 8181.
- [4] (a) Portela-Cubillo, F.; Scott, J. S.; Walton, J. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5558. (b) Markey, S. J.; Lewis, W.; Moody, C. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6306. (c) Cai, Y.; Jalan, A.; Kubosumi, A. R.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 488.
- [5] (a) Alonso, R.; Campos, P. J.; Rodriguez, M. A.; Sampedro, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2234. (b) Mcburney, R. T.; Slawin, A. M. Z.; Smart, L. A.; Yu, Y.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7974. (c) McBurney, R. T.; Walton, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7349.
- [6] (a) Deb, I.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4254. (b) Imran, M.; Wehrmann, C. M.; Chen, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 38.
- [7] (a) Jiang, H.; An, X.; Tong, K.; Zheng, T.; Zhang, Y.; Yu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4055. (b) Patra, T.; Mukherjee, S.; Ma, J.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10514. (c) Zheng, Y.; Wang, Z.-J.; Ye, Z.-P.; Tang, K.; Xie, Z.-Z.; Xiao, J.-A.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212292. (d) Ma, B.; Xia, Q.; Wang, D.; Jin, J.-K.; Li, Z.; Liang, Q.-J.; Sun, M.-Y.; Liu, D.; Liu, L.-J.; Shu, H.-X.; Yang, J.; Li, D.; He, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300233.
- [8] (a) Wan, J.-L.; Cui, J.-F.; Zhong, W.-Q.; Huang, J.-M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10242. (b) Cai, Y.-M.; Liu, X.-T.; Xu, L.-L.; Shang, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202315222.
- [9] (a) Wang, C.; Sun, H.; Fang, Y.; Huang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5795. (b) Wang, C.; Wang, A.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9935. (c) Zhang, W.; Wang, C.; Wang, Q. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13179. (d) Wang, C.; Liu, L. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1454. (e) Su, L.; Sun, H.; Liu, J.; Wang, C. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4662. (f) Zhang, Q.; Lei, H.; Zhou, C.-Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4615. (g) Yang, D.; Wang, C. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 2465. (h) Feng, Z.; Wu, L.; Zhou, C.-Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 9068.
- [10] Liu, L.; Zhang, Q.; Wang, C. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5913.
- [11] (a) Li, Q.; Zhou, C.-Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7654. (b) Li, Q.; Zhou, C.-Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9243.
- [12] (a) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630. (b) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633.
- [13] (a) Szlavik, L.; Gyuris, A.; Minarovits, J.; Forgo, P.; Molnar, J.; Hohmann, J. *Planta Med.* **2004**, *70*, 871. (b) Zupko, I.; Rethy, B.; Hohmann, J.; Molnar, J.; Ocsosvzki, I.; Falkay, G. *In Vivo* **2009**, *23*, 41.
- [14] Dong, Z.; Pezzato, C.; Sienkiewicz, A.; Scopelliti, R.; Fadaei-Tirani, F.; Severin, K. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7615.
- [15] Loh, Y. K.; Melaimi, M.; Gembicky, M.; Munz, D.; Bertrand, G. *Nature* **2023**, *623*, 66.
- [16] The NHC dimer may also work as an electron donor for the SET process, see: Delfau, L.; Assani, N.; Nichilo, S.; Pecaut, J.; Philouze, C.; Broggi, J.; Martin, D.; Tomás-Mendivil, E. *ACS Org. Inorg. Au* **2023**, *3*, 136.
- [17] The HAS or hydrogen abstraction (HA) process is possibly involved. For related literature, see: (a) Bowman, W. R.; Storey, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1803. (b) Abdellaoui, M.; Oppel, K.; Vianna, A.; Soleilhavoup, M.; Yan, X.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2933.
- [18] Currently, a radical chain mechanism for this process cannot be excluded: The intermediate **B**, upon intramolecular addition to the aromatic ring followed by deprotonation with the base, would lead to a radical anion intermediate, which could be a potential radical chain carrier via SET to **1a**.

(Cheng, B.)