

光催化无环张力酮前体 C—S 和 C—Se 键的构建

刘新宇 汪顺义*

(苏州大学材料与化学化工学部 江苏苏州 215123)

Construction of C—S and C—Se Bonds from Unstrained Ketone Precursors under Photoredox Catalysis

Liu, Xinyu Wang, Shunyi*

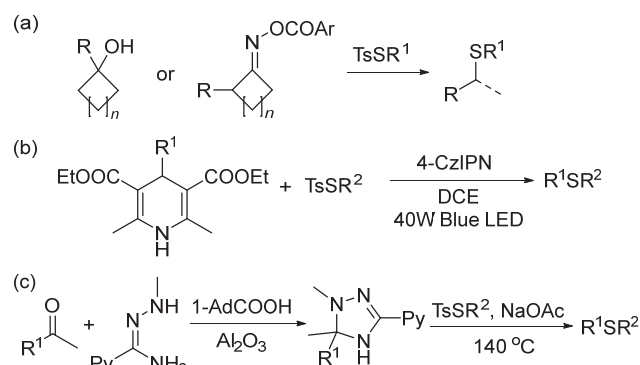
(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215123)

含硫化合物广泛存在于天然产物和药物分子中, 并且在化学、化工、材料等多个领域具有十分重要的应用^[1], 如何高效构建含硫化合物一直是有机合成中的热点之一.

传统合成含硫化合物一般是将硫醇作为硫源^[2], 而硫醇不仅具有臭味, 而且一般都有剧毒, 所以用更为友好的硫源来代替硫醇去构建 C—S 键是一种更为可取的合成方式. 随着最近十几年光催化有机反应化学的迅速发展, 自由基化学也取得了长足的进步^[3]. 硫代磷酸酯是一种高熔沸点的含硫化合物, 一般没有特殊气味, 且毒性也比硫醇要小得多; 此外硫代磷酸酯具有较高的反应活性, 在加热或光照条件下容易发生 S—S 键断裂, 生成硫自由基, 可以作为一种自由基受体从而构建 C—S 键^[4].

用硫代磷酸酯作为一种自由基受体来构建 C—S 键已经成为一种非常普遍的方式. 2018 年, 沈其龙课题组^[5]以环丁醇为原料, 通过环丁醇开环断裂 C—C 键的方式来产生碳自由基, 随后硫代磷酸酯作为自由基受体构建了一系列含氟的硫醚化合物(Scheme 1a). 2019 年, 纪顺俊、汪顺义课题组^[6]通过环丁酯结构产生氮自由基, 随后发生开环反应生成烷基自由基, 从而构建了氟基硫化物(Scheme 1a). 2020 年, 该课题组^[7]以 4-烷基-1,4-二氢吡啶为原料, 在光催化下通过芳构化过程产生烷基自由基(Scheme 1b). 羰基是一种广泛存在于有机化合物中的官能团, 如何对羰基进行官能团化一直是合成领域一个十分重要的问题. 在 2023 年, 董广彬课题组^[8]从酮类化合物出发通过一步反应合成氢化的三氮唑, 通过重芳构化断裂 C—C 键产生烷基自由基, 最后被硫代磷酸酯捕获生成含硫化合物(Scheme 1c). 虽然这

种方式可以实现对羰基的含硫官能团化, 但是需要在较高的温度下进行.



图式 1 硫代磷酸酯参与含硫化合物的构建

Scheme 1 Thiosulfonates participate in sulfur-containing compounds

近日, 安徽师范大学化学与材料科学学院商永嘉和宾夕法尼亚大学化学系 Walsh 课题组^[9]从无环张力酮出发一步合成氢化的喹啉酮化合物, 基于光氧化还原脱酰策略, 构建了含硫醚、硒醚在内的一系列含硫、硒化合物. 该方法具有广泛的底物范围, 为无张力酮的修饰官能团化提供了一种简便高效的方法.

该方法以溴化锂作为添加剂, 2,4,5,6-四(9-呋唑基)-间苯二腈(4-CzIPN)作为光敏催化剂, 在光照条件下能以最高的收率获得相应的目标产物. 随后作者考察了各种酮类作为自由基前体对该反应的兼容性, 一级、二级和三级酮均可以进行该反应. 同时该反应的官能团耐受性很好, 苯并噻唑、吡啶、呋喃等杂芳基可以很好的兼容该反应, 底物中含有酯基、氰基、烯烃、炔烃等官能团也能很好的进行该反应. 随后作者将该方法运用到对

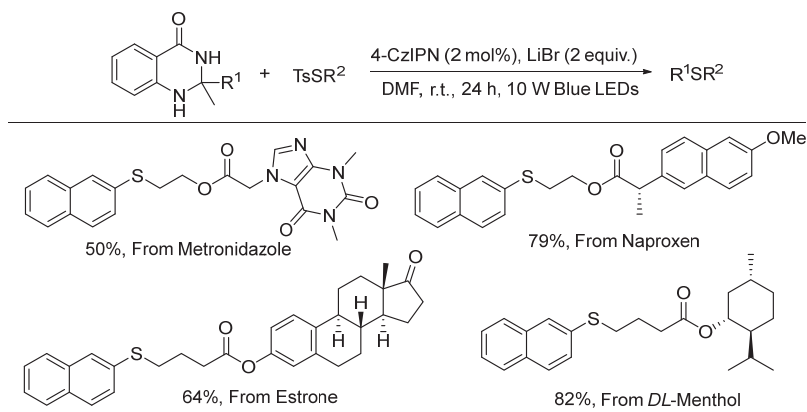
* Corresponding author. E-mail: shunyi@suda.edu.cn. Published online April 23, 2024.

药物分子的修饰上(Scheme 2). 除了硫代磺酸酯能作为自由基受体外, 硒代磺酸酯和四硫醚化合物也可以替代硫代磺酸酯参与该反应生成相应的硒醚以及二硫化物. 之后作者在反应中添加 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二磺-1,4-二亚磺酸(DABSO), 在反应中产生烷基自由基之后, 该自由基能加成到 SO_2 上形成磺基自由基, 磺基自由基再进攻炔基溴化物生成炔基磺化合物.

作者对该反应进行了一系列控制实验(Scheme 3). 当在模板反应中加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物

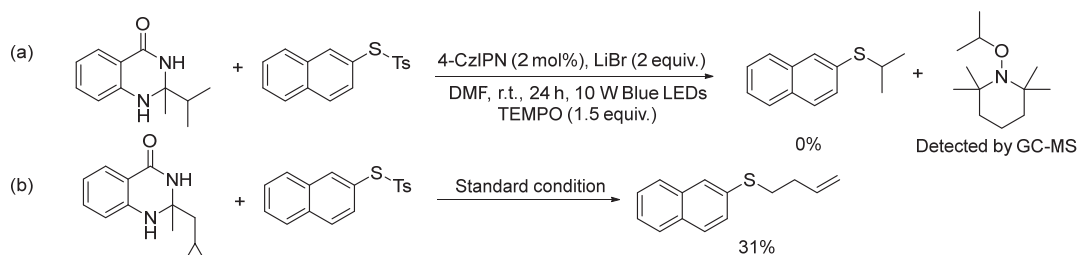
(TEMPO)时, 该反应被完全抑制, 而且能在反应体系中捕获到异丙基自由基与 TEMPO 的加和产物, 这说明该反应可能经历了自由基历程. 同时在自由基钟实验以及电子顺磁共振实验(EPR)实验中也表明该反应经历了自由基历程. 在荧光猝灭实验表明溴负离子能够很好的淬灭激发态的 4-CzIPN, 在随后的 EPR 实验中也表明在反应中产生了溴自由基.

基于上述控制实验, 作者提出了一个可能的反应机理(Scheme 4). 激发态的 4-CzIPN 直接通过单电子转移



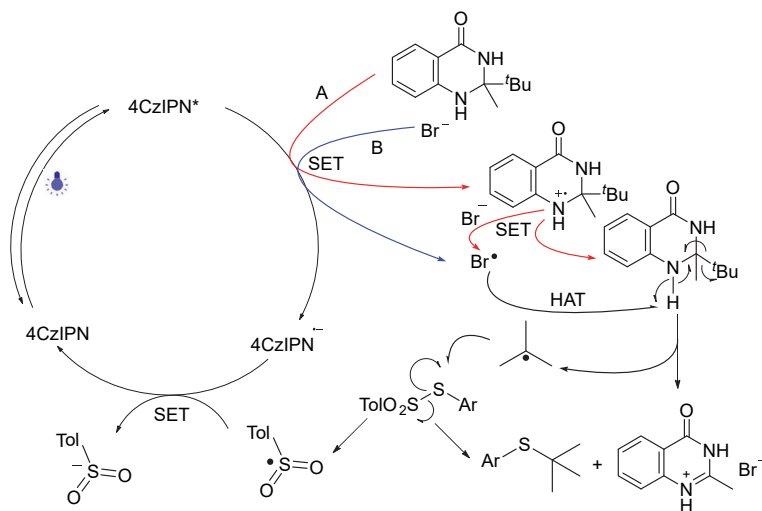
图式 2 选取的几个例子

Scheme 2 Selected examples



图式 3 控制实验

Scheme 3 Control experiments



图式 4 可能的机理

Scheme 4 Possible mechanism

过程氧化胺缩酮底物产生自由基正离子物种, 该物种再将溴负离子氧化成溴自由基(Path A), 激发态的 4-CzIPN 也可以直接通过单电子转移过程, 将溴负离子氧化成溴自由基(Path B). 得到的溴自由基通过氢转移过程, 然后断裂 C—C 键产生烷基自由基, 该自由基最终被硫代磺酸酯淬灭, 生成最终的含硫化合物.

References

- [1] Huang, Y.; Li, J.; Chen, H.; He, Z.; Zeng, Q. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1216.
- [2] Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.
- [3] Prier, K.; Rankic, D.; MacMillan, D. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [4] Wang, F.; Wang, S.-Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1976.
- [5] Xu, B.; Wang, D.-C.; Hu, Y.-H.; Shen, Q.-L. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1462.
- [6] Li, J.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16147.
- [7] Li, J.; Yang, X.-E.; Wang, S.-L.; Zhang, L.-L.; Zhou, X.; Zhou Z.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4908.
- [8] Zhou, X.; Pyle, D.; Zhang, Z. Dong, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e20221369.
- [9] Wu, H.; Chen, S.; Liu, C.; Zhao, Q.; Wang, Z.; Jin, Q.; Sun, S.; Guo, J.; He, X.; Walsh, P.; Shang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e2023147.

(Cheng, F.)