

光促进非活化硝基芳烃的脱硝基氯化

张鹏飞 曹中艳*

(河南大学化学与分子科学学院 河南开封 475004)

Light-Promoted Direct Denitrative Chlorination of Non-Activated Nitroarenes

Zhang, Pengfei Cao, Zhongyan*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Henan University, Kaifeng, Henan 475004)

硝基芳烃是年产近千万吨的大宗化工原料,广泛存在于生物活性分子和天然产物中,在药物合成及精细化工等领域具有广泛用途^[1]。例如,通过硝基的选择性还原可以制备不同类型的氮取代芳烃,活化的硝基芳烃容易在高温和碱性条件下通过芳香亲核取代反应制备多取代硝基芳烃。然而,非活化硝基芳烃由于含有的硝基官能团反应类型较为丰富,且 C—NO₂ 键较为惰性,导致在温和条件下直接经脱硝基实现不同种类高附加值分子的选择性合成较为困难,是该领域重难点之一。

硝基芳烃传统的脱硝基官能团化方法主要依靠还原成胺、重氮化和 Sandmeyer 官能团化等“三步走”迂回策略(图 1A)^[2],虽然经典可靠,但是步骤冗长、原子经济性差、且涉及到不稳定芳基重氮盐的使用及氮气的释放等,不符合绿色化学和可持续发展的理念。Nakao 等^[3]发现利用钨催化可以通过氧化加成活化硝基芳烃,据此实现了与芳基硼酸等亲核试剂的脱硝基偶联转化,但是该策略需要使用贵金属钨、价格较为昂贵的膦配体以及高温等反应条件,限制了其应用(图 1B)。最近,张华^[4]和孔宪强、陈小卉、曹中艳^[5-6]以及叶克印等^[7]借助电合成的优势,先后发现可以在室温条件下利用阴极还原将硝基芳烃选择性还原为芳胺,经叔丁基亚硝酸酯(*t*-BuONO)原位捕捉产生芳基重氮盐,再利用阴极还原产生芳基自由基,最终通过选用合适的捕捉试剂,分别实现了硝基芳烃的脱硝基硼化、氟磺酰化、氰化和分子内芳基化反应(图 1C)。上述方案将经典的“三步走”迂回脱硝基路线转化为“一锅法”进行,在室温条件下实现了硝基芳烃 C—N 键的选择性断裂与转化,且避免了不稳定重氮中间体的分离,但由于需要过量酸和 *t*-BuONO,并经历 7e⁻ 还原过程,原子和电子经济性均

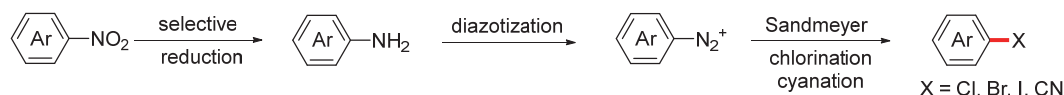
较差,需要发展更加新颖高效的活化模式实现非活化硝基芳烃的脱氮官能团化,拓展其合成价值。

近年来,利用光催化手段在温和条件下对底物进行“赋能”,通过产生高活性开壳层中间体为分子惰性键的选择性转化提供了新思路^[8]。最近,山东大学微生物改造技术国家重点实验室典龙阳^[9]和华中师范大学化学学院叶飞课题组^[10]分别发现在可见光促进下,使用廉价 FeCl₃ 作为催化剂,以 MgCl₂ 或 NaCl 作为氯源,在温和条件下实现了硝基芳烃的脱硝基氯化反应(图 1D)。与已有经典还原胺化、重氮化和 Sandmeyer 氯化“三步走”方法相比,他们所发展的光促进直接氯化方法原子经济性高,对底物的官能团兼容性更强,不仅可以兼容各类常见的官能团,而且对硝基杂芳烃和硝基烯烃也展现出了较好的容忍性。典龙阳等发现该方法能够对氯硝柳胺(Niclocide)、尼美舒利(Nimesulide)、氟啶胺(Fluazinam)等药物和杀菌剂进行后期氯化修饰。叶飞等发现该方法可以在空气和湿气下高效进行,有效缩短相关复杂分子的合成路线,并显著提高收率,充分展示了该类方法在合成化学领域的应用潜力。

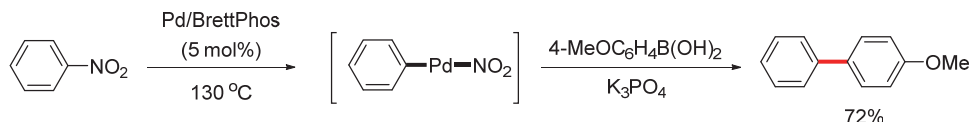
详细的机理研究表明,催化剂 FeCl₃ 在光照下(390~400 nm)可以到达激发态,并经配体到金属的电荷转移(LMCT)过程产生氯自由基和 Fe(II)。氯自由基再对硝基芳烃直接发生位点选择性芳香自由基取代产生芳基氯和二氧化氮。Fe(II)可以被二氧化氮或体系中存在的氧化剂单过硫酸氢钾(oxone)进一步氧化再生 FeCl₃。典龙阳和叶飞团队分别利用光催化,在温和条件下经氯自由基对硝基芳烃的位点选择性自由基取代路径,实现了脱硝基氯化反应,为非活化硝基芳烃的选择性脱氮官能团化提供了全新思路,可用于相关功能分子的选择性

* Corresponding author. E-mail: zyc@henu.edu.cn. Published online April 12, 2025.

(A) Typical three-step strategy for denitrative functionalization of nitroarenes



(B) Pd-catalyzed denitrative coupling of nitroarenes



(C) Electrochemical-promoted denitrative transformation of nitroarenes (one-pot strategy)

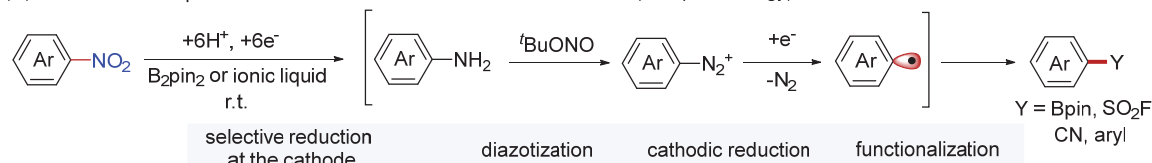
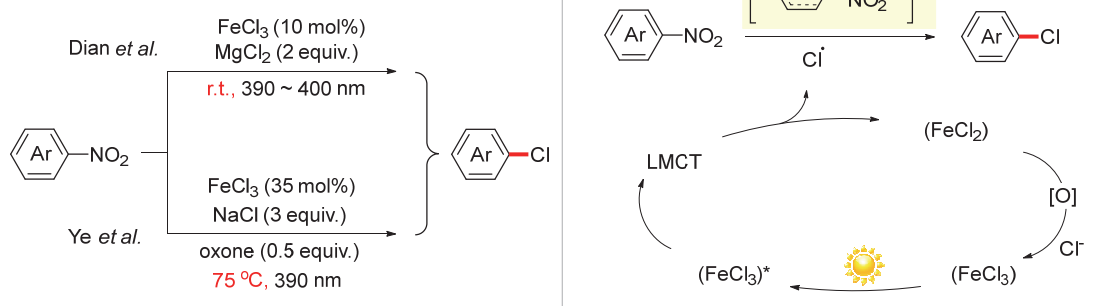
(D) Light-promoted FeCl₃ catalysis: Denitrative chlorination

图1 脱硝基官能团化

Figure 1 Denitrative functionalization

后期修饰和简便合成, 且由于所使用试剂廉价、反应条件简单, 有望在药物合成等领域发挥重要作用.

References

- [1] Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [2] Sandmeyer, T. *Ber. Dtsch. Chem. Res.* **1884**, *17*, 1633.
- [3] Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashiwara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9423.
- [4] Du, L.; Zhang, B.; Ji, S.; Cai, H.; Zhang, H. *Sci. China: Chem.* **2023**, *66*, 534.
- [5] Kong, X.; Liu, Q.; Chen, Y.; Wang, W.; Chen, H.; Wang, W.; Zhang, S.; Chen, X.; Cao, Z.-Y. *Green Chem.* **2024**, *26*, 3435.
- [6] Chen, Y.; Chen, Q.; Zhang, S.; Feng, K.; Xu, X.-Q.; Chen, X.; Cao, Z.-Y.; Kong, X. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 7555.
- [7] Zhu, S.-J.; Lin, Y.-C.; Yuan, G.-C.; He, X.; Yu, C.; Ye, K.-Y. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 1186.
- [8] Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485.
- [9] Deng, M.; Liu, K.; Ma, Z.; Luo, G.; Dian, L. *Green. Chem.* **2024**, *26*, 11556.
- [10] Liang, T.; Lyu, Z.; Wang, Y.; Zhao, W.; Sang, R.; Cheng, G.-J.; Ye, F. *Nat. Chem.* **2025**, *2025*, 17, 598.

(Lu, Y.)