

可见光促进的叔胺 C—H 官能团化反应

刘 薇^a 郑昕宇^a 曾建国^{a,b} 程 辟^{*,a,b}^(a) 湖南农业大学园艺园林学院 兽用中药资源与中兽药创制国家地方联合工程研究中心 长沙 410128)^(b) 湖南农业大学 湖南省植物功能成分利用协同创新中心 长沙 410128)

摘要 叔胺是多种药物分子和天然产物的重要结构组成部分。可见光促进叔胺 C—H 官能团化反应近年来受到了广泛的关注,为药物分子、生物碱类天然产物的合成提供了便利。基于光氧化还原催化策略,可见光能够诱导叔胺通过单电子转移(SET)过程产生的亚胺正离子或氨基碳自由基中间体,这些中间体能够参与多种类型的有机反应,实现叔胺 C—H 官能团化。对近年来光氧化还原催化叔胺 C—H 研究进行了分类和综述。

关键词 叔胺; 可见光; 光氧化还原催化; C—H 官能团化

Visible Light Promoted C—H Functionalization Reactions of Tertiary Amines

Liu, Wei^a Zheng, Xinyu^a Zeng, Jianguo^{a,b} Cheng, Pi^{*,a,b}^(a) National and Provincial Union Engineering Research Center for the Veterinary Herbal Medicine Resources and Initiative, College of Horticulture and Landscape Architecture, Hunan Agricultural University, Changsha 410128)^(b) Hunan Co-innovation Center for Utilization of Botanicals Functional Ingredients, Hunan Agricultural University, Changsha 410128)

Abstract The tertiary amine motif is an important structure component of multitudinous natural products and drug molecules. Visible light promoted C—H functionalization of tertiary amines has recently received much attention and facilitated the synthesis of alkaloids and drug molecules. Based on photoredox catalysis, visible light is able to induce the formation of iminium cations or α -amino carbon radicals through single electron transfer process which can participate in multitudinous type of organic reactions and complete C—H functionalization of tertiary amines. In this review, the research progress of photoredox catalytic C—H functionalization was categorized and summarized.

Keywords tertiary amines; visible light; photoredox catalysis; C—H functionalization

1978年, Kellogg 课题组^[1]首次发现金属钌联吡啶类络合物 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 在可见光激发下能够诱发单电子转移过程(single electron transfer, SET)实现对硫叶立德的脱硫还原反应。但在之后的三十年内, 钌联吡啶类金属络合物的可见光催化特性并没有得到有机合成化学家的充分重视。从2008年开始, 钌、铱金属络合物和一些有机染料优异的可见光催化性能得到了有机合成化学家的挖掘, 可见光促进的化学反应成为了有机合成方法学的研究热点^[2]。叔胺是一些重要天然产物和药物分子的结构单元, 基于单电子转移过程的叔胺氧化官能团化是生物体内重要的化学反应, 如普罗托品类生物碱在药

用植物体内的氧化重排为二氢血根碱, *N*-甲基苄基四氢异喹啉生物碱转化为四氢原小檗碱等^[3]。然而, 生物体内叔胺氧化官能团化反应需要特异性的酶参与, 采用化学合成方法模拟生物体内酶催化化学反应通常具有较高的难度。近年来, 随着新型可见光催化剂的开发和广泛应用, 可见光促进叔胺 C—H 官能团化在天然产物和药物分子的合成和结构修饰方面显示出了较高的应用价值。

叔胺氮原子上具有孤对电子, 因此表现出一定的碱性和还原性。在可见光催化剂的存在和光照激发条件下, 还原性的叔胺可以作为电子给体参与光氧化还原

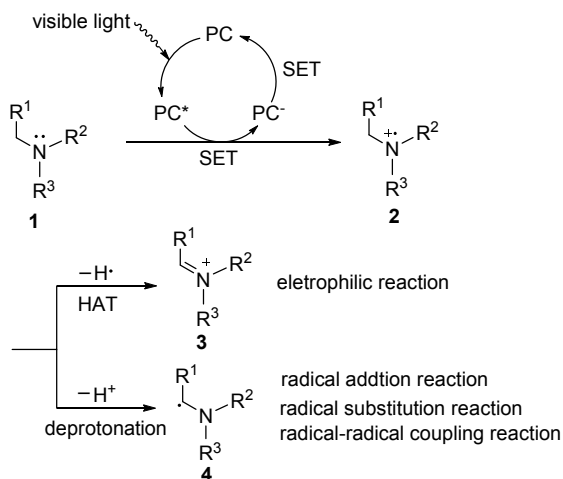
* Corresponding author. E-mail: picheng55@126.com

Received July 27, 2016; revised September 1, 2016; published online October 9, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31402109).

国家自然科学基金(No. 31402109)资助项目。

(photoredox)反应. 叔胺参与的光化学反应与单电子转移过程相关. 在某些可见光促进的净还原反应中(net reductive reactions), 叔胺仅作为电子给体和还原剂使用, 不会与反应底物生成新的化学键^[4]. 适当改变反应条件, 一些结构类型特殊的叔胺在单电子转移的光氧化还原反应过程中可以作为反应底物参与新的化学键的形成, 实现叔胺 C—H 原子的官能团化(Scheme 1).



图式 1 可见光诱导叔胺转化产生的活性中间体

Scheme 1 Reaction active intermediates from tertiary amine promoted by visible light

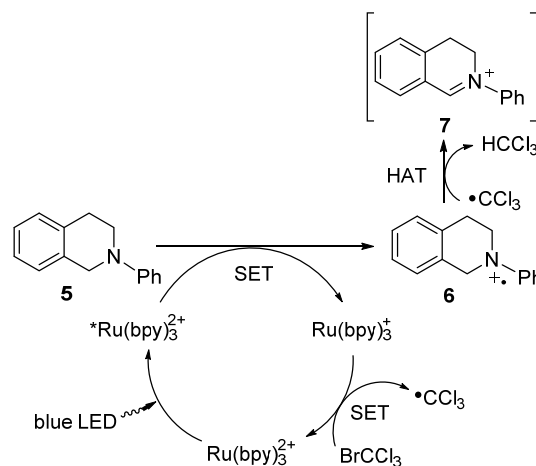
如 Scheme 1 所示, 反应体系中的光催化剂(photocatalyst, PC)被可见光激发后生成激发态的光催化剂(PC*). 与基态的光催化剂 PC 相比, 激发态的光催化剂 PC* 是一种更强的电子给体和电子受体, 意味着 PC* 比 PC 具备更强的还原性和氧化性. 当反应体系中有还原性的叔胺 1 存在时, 激发态光催化剂 PC* 与叔胺 1 之间发生电子转移, 生成还原态的光催化剂 PC⁻ 和自由基胺正离子 2. 还原态的 PC⁻ 通过单电子转移过程生成失去一个电子生成基态 PC 形成光催化剂新的循环. 新生成的自由基胺正离子 2 在不同的反应条件下可以生成两种反应活性中间体. 若反应体系中存在良好的氢原子受体, 中间体 2 通过氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT)生成亚胺正离子 3. 亚胺正离子 3 是良好的亲电反应中间体, 可接受各类亲核试剂加成或通过 Mannich 反应途径实现叔胺 α 碳原子的官能团化. 若反应体系中有碱性物质的存在, 自由基胺正离子 2 失去一个质子产生氨基碳自由基 4. 自由基 4 可参与自由基加成、自由基取代和自由基-自由基偶联等多种类型的化学反应. 由 Scheme 1 可以看出, 可见光诱导的光氧化反应为实现叔胺的官能团化提供了多种途径. 近年来, 与光氧化还原催化相关的综述^[3a~3d,3h]在可见光促进的胺类化合物反应方面有所涉及, 但是部分综述更多偏重于作者课题组

的工作^[3b,3d]或光催化剂的类型^[3c], 基于活性中间体 3 和 4 较为系统的对可见光促进的叔胺 C—H 官能团化反应进行文献综述还未见相关报道. 因此, 本文结合本实验室的部分前期工作, 基于反应类型对近年来可见光促进叔胺参与的化学反应文献进行的分类和综述.

1 亚胺正离子参与的亲电反应

1.1 可见光诱导 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位碳原子官能团化

四氢异喹啉类生物碱类是天然产物中非常重要的一种结构类型. 天然四氢异喹啉类生物碱多经由酪氨酸途径进行生物合成, 在此基础上衍生出的 1-苯基四氢异喹啉生物碱是植物体内生物碱类次生代谢产物结构衍生的一个重要节点^[2]. *N*-苯基四氢异喹啉 5 是可见光促进叔胺 C—H 官能团化反应常用底物, 光氧化还原催化 5 得到的亚胺正离子 7 的 C=N 双键能够与两个苯环共轭变得更加稳定(Scheme 2).



图式 2 光氧化还原催化 *N*-苯基四氢异喹啉转化为亚胺正离子 7

Scheme 2 Photocatalytic transformation of *N*-phenyl tetrahydroisoquinoline to iminium 7

2012 年, Stephenson 课题组^[5]在可见光诱导 *N*-苯基四氢异喹啉 1-官能团化研究方面做了系统的研究工作. Stephenson 采用钌联吡啶类络合物 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 作为可见光催化剂, 蓝色 LED 灯为可见光源, 室温反应 4 h 实现了 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位碳原子多样性官能团化(Scheme 2). $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 是最为常用的一种可见光催化剂, 在蓝色 LED 光源激发下, 激发态 $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 是一种强的氧化剂, 通过单电子转移过程能够将原料 5 氧化为自由基胺正离子 6 和还原态的光催化剂 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Stephenson 等巧妙地在反应体系中加入 3~5 equiv. 三氯溴甲烷(BrCCl_3)作为氧化剂, 将还原态光催化剂 Ru -

(bpy)₃⁺氧化为基态 Ru(bpy)₃²⁺. BrCCl₃ 被还原后产生三氯化碳自由基和溴负离子, 其中三氯化碳自由基和自由基胺正离子 **6** 之间经 HAT 过程得到较稳定的亲电活性中间体 **7**.

Stephenson 的研究表明, 亲电中间体 **7** 可以接受氰基负离子的亲核加成得到 1-氰基四氢异喹啉 **8**. 在类似的反应条件下, 中间体 **7** 也可在碱性条件与硝基甲烷发生 aza-Henry 反应得到化合物 **9** (Scheme 3). Stephenson 等^[6]还发现直接采用硝基甲烷作溶剂, 无需加入 BrCCl₃ 也可实现 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位硝甲基化, 但所需反应时间为 20 h. 此外, 中间体 **7** 亦可被甲基烯丙基硅烷、烯醇硅醚、1,3-二羰基类化合物、末端炔烃等亲核试剂捕获, 得到对应的 C-1 官能团化四氢异喹啉 **10**~**13**. 中间体 **7** 还可与富电子吡啶发生傅克反应得到 1-(3'-吡啶基)-四氢异喹啉 **14**.

在化合物 **8** 和 **13** 合成方面, Rueping 课题组^[7,8]也发现了类似的结果(Scheme 3). 与 Stephenson 的研究相比, Rueping 等使用 [Ru(bpy)₂(dtbbpy)][PF₆]₂ 作为光催化剂, 在加入 10 mol% 的 Cu⁺络合物(MeCN)₄CuPF₆ 后亦可实现 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位炔基化, 但是该反应体系必须在分子氧的存在下才能获得较高收率的目标产物. 反应过程中分子氧可将还原态的光催化剂氧化为基态, 与 Scheme 3 中 BrCCl₃ 在反应体系中起到的作用类似. Rueping 等^[9]还发现, 二烷基膦酸酯同样可以捕获亲电中间体 **7** 得到相应的 α -氨基膦酸酯 **15** (Scheme 3), 在该反应中三价铱联吡啶类络合物 Ir(ppy)₂(bpy)PF₆ 的催化效果比铑络合物的效果更好. 此外, Rueping 等还发现采用有机染料玫瑰红(rose bengal)替代铱或铑络合物作为光催化也能够实现 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位 C—H 官能团化^[10].

Tan 等^[11]研究还发现, 采用有机染料玫瑰红作为光催化剂, 石墨烯氧化物(graphene oxide)为氧化剂, TMSCN 为氰基负离子源也可实现 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位氰基化得到化合物 **8** (Scheme 3). 若在反应体系中加入 TMSCF₃ 代替 TMSCN, TMSCF₃ 可以作为三氟甲基负离子源亲核加成亚胺正离子 **7** 得到 1-三氟甲基四氢异喹啉 **16**.

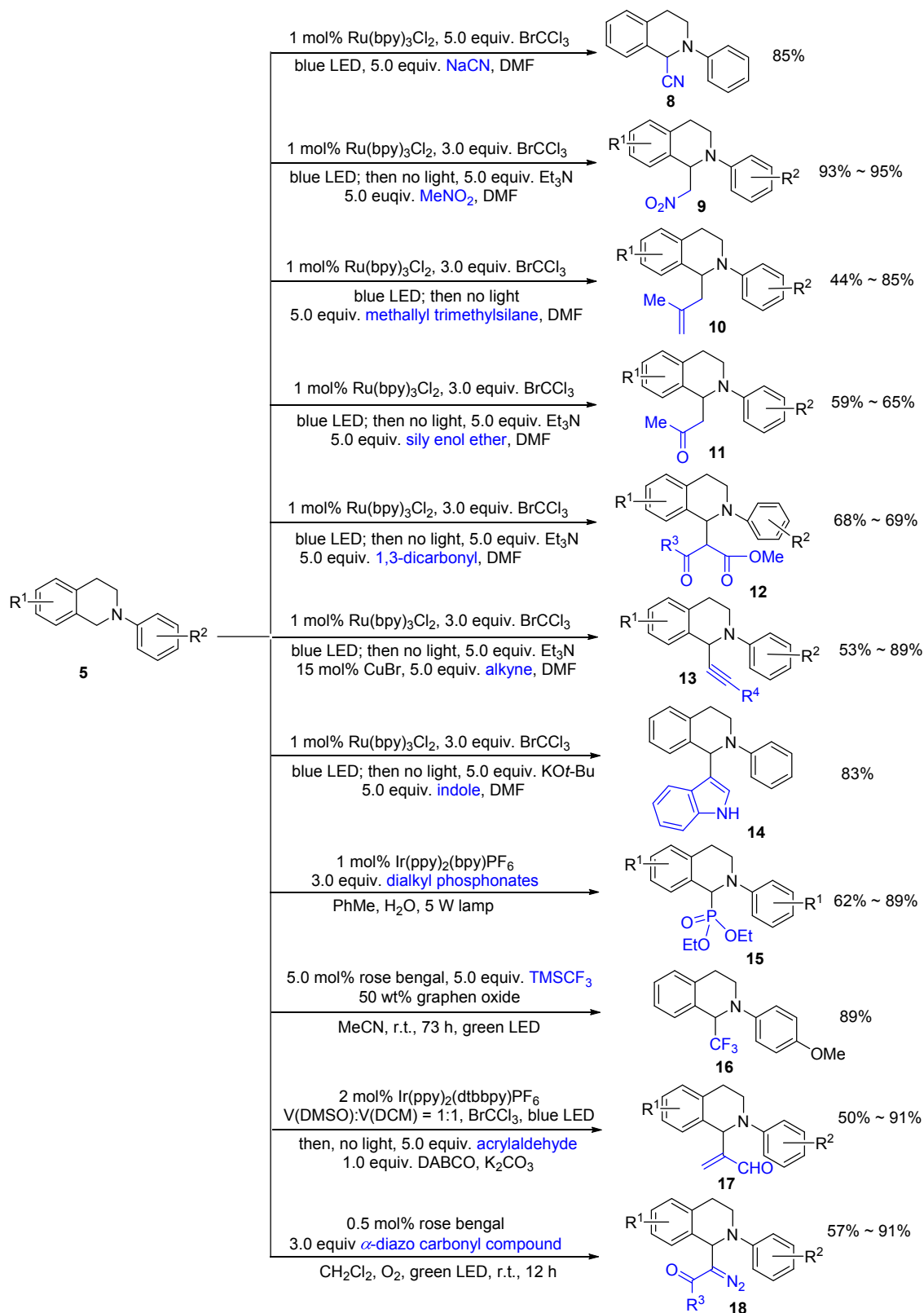
肖文精课题组^[12]研究表明, 在 1,4-二氮杂二环 [2.2.2]辛烷(DABCO)和 K₂CO₃ 作用下, 丙烯醛 α 位碳原子可加成亚胺正离子 **7** 得到 α -取代丙烯醛衍生物 **17** (Scheme 3). 该方法的巧妙之处在于结合了亲核催化(nucleophilic catalysis)和光氧化还原催化的优点. 由于有机碱 DABCO 在可见光催化循环的自由基环境下不稳定, 化合物 **17** 的合成与化合物 **9**~**14** 的合成类似, 需要按顺序在光照和无光照两种条件下分步操作. 周磊副课

题组^[13]研究发现, α -重氮羰基化合物能够在可见光诱导下与亚胺正离子 **7** 反应得到重氮化合物 **18** (Scheme 3).

从上述研究结果中可以发现, 叔胺 *N*-苯基四氢异喹啉作为可见光诱导光氧化还原反应的底物具有诸多优点: (1)自由基胺正离子去质子化后生成的亚胺正离子 **7** 具有较高的稳定性; (2)亚胺正离子 **7** 作为亲电反应中间体可以接受多种亲核试剂的加成, 也可经由曼尼许反应途径生成 α -芳基取代叔胺. 基于上述特点, 有课题组尝试采用可见光诱导光氧化还原反应策略, 实现 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位碳原子的不对称官能团化. 2012 年 Rovis 课题组^[14]采用 *N*-杂环卡宾(NHC)催化/光氧化还原催化双重催化反应模型实现了叔胺 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位碳原子立体选择性酰基化反应(Scheme 4).

Rovis 等对反应的机理进行了探讨(Scheme 4), 在光氧化还原催化循环中, 催化剂 Ru(bpy)₃²⁺ 被可见光激发后生成激发态 *Ru(bpy)₃²⁺, 激发态光催化剂被反应体系中的氧化剂氧化. Rovis 等认为反应体系中加入计量学当量的氧化剂间二硝基苯(*m*-DNB)可以猝灭激发态 *Ru(bpy)₃²⁺ 得到氧化态 Ru(bpy)₃³⁺. 反应底物 **5** 被 Ru(bpy)₃³⁺ 氧化后再经 HAT 过程得到烯胺正离子 **7**, 氧化态催化剂 Ru(bpy)₃³⁺ 则被还原为基态 Ru(bpy)₃²⁺ 完成光催化循环. 在 NHC 催化循环中, 手性 NHC **20** 首先与脂肪醛反应得到 Breslow 中间体 **22**, 实现了脂肪醛羰基碳原子的极性反转. 中间体 **22** 捕获烯胺正离子 **7** 产生中间体 **23**, 随后发生消除反应得到光学活性的 1-酰基-*N*-苯基四氢异喹啉(**21**)完成 NHC 催化循环. Rovis 等认为光催化循环中氧化剂 *m*-DNB 的选择很重要, 其它氧化剂如 BrCCl₃ 由于氧化能力更强可能导致 NHC 的氧化降解. 另外, NHC 中 *N*-苯基上的取代基类型能够显著影响目标产物的 *ee* 值, 体积较大的 2,4,6-三溴代苯环比对应的氯代或氟代苯环效果更好.

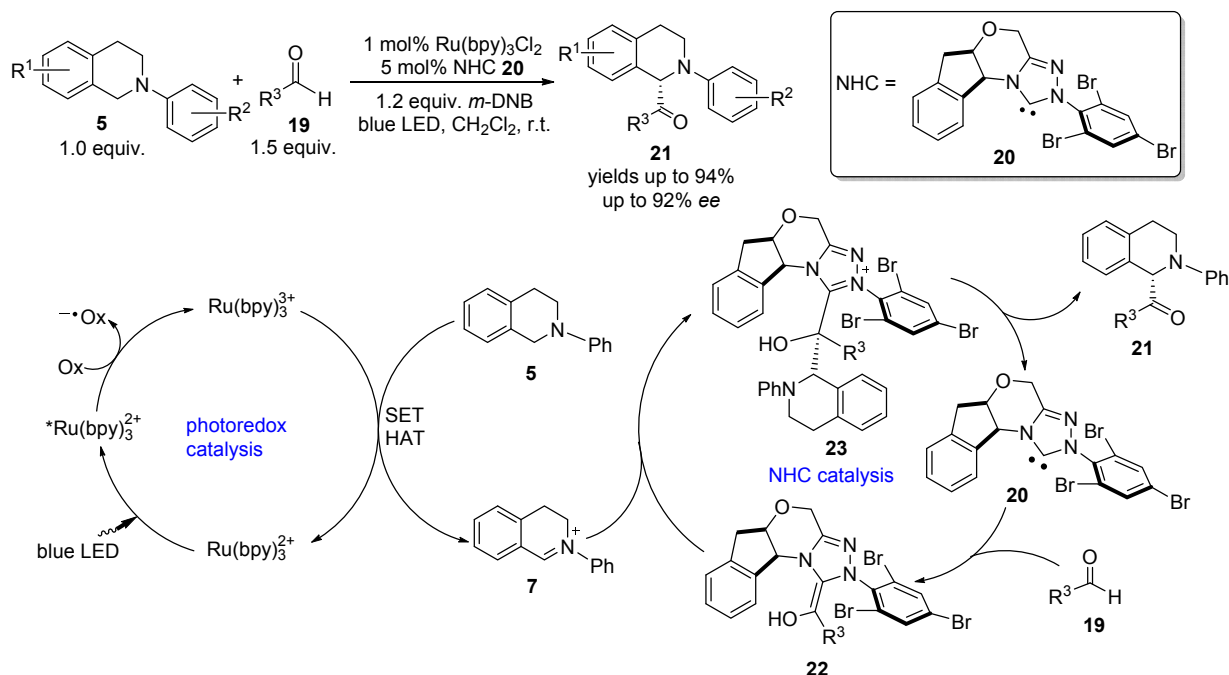
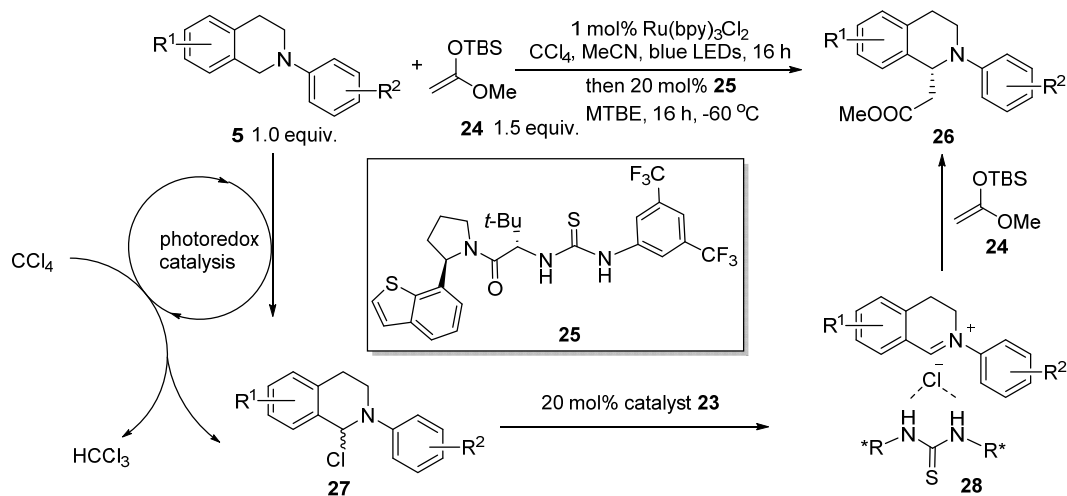
2014 年, Stephenson 等^[15]巧妙地结合了光氧化还原催化和手性阴离子结合催化(chiral anion-binding catalysis)的优点实现了 *N*-苯基四氢异喹啉 C-1 不对称烷基化, 合成得到了 α -氨基酸衍生物 **26** (Scheme 5). Stephenson 等认为多数光氧化还原反应都伴随着阴离子的生成, 这些阴离子可能来自底物中被还原的卤素原子, 也可能是反应体系中氧化剂的还原产物. 在可见光诱导叔胺氧化官能团化反应中, BrCCl₃、CCl₄ 是常见的氧化剂, 这些氧化剂在光催化循环中被还原后产生卤素阴离子与烯胺正离子 **7** 生成盐. Stephenson 等使用 CCl₄ 作为氧化剂, Ru(bpy)₃Cl₂ 为光催化剂, 在室温下将 *N*-苯基四氢异喹啉氧化为 1-氯-*N*-苯基四氢异喹啉(**27**). 在手性硫脲 **25** 的诱导下, 中间体 **27** 解离出的氯离子与手性硫脲 **25** 氢键结合生成手性“伴侣阴离子”, 亚胺正离子 **7** 与手性

图式 3 可见光诱导 *N*-苯基四氢异喹啉 C-1 官能团化Scheme 3 Visible light promoted C-1 functionalization of *N*-aphenyl tetrahydroisoquinoline

“伴侣阴离子”结合产生手性离子对化合物 28。氢键给体硫脲中的手性基团可以诱导亲核试剂 24 对 C=N 双键不对称加成得到光学活性的 β-氨基酸甲酯衍生物 26。

1.2 可见光诱导四甲基乙二胺参与的化学反应

叔胺四甲基乙二胺(TMEDA)在有机合成中常作为

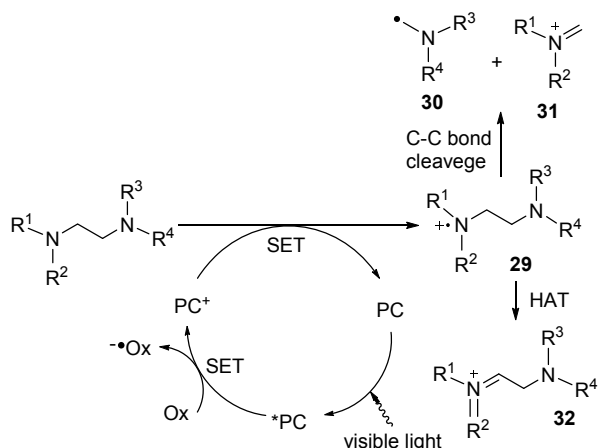
图式 4 光氧化还原/NHC 催化 *N*-苯基四氢异喹啉 C-1 立体选择性酰基化及其机理Scheme 4 Photoredox/NHC catalytic stereoselective C-1 acylation of *N*-phenyl tetrahydroisoquinoline and possible mechanism图式 5 光氧化还原/阴离子结合催化 *N*-苯基四氢异喹啉对映体选择性 C—H 官能团化Scheme 5 Photoredox and anion-binding catalysis in oxidative enantioselective C—H functionalization of *N*-phenyl tetrahydroisoquinoline.

金属离子的二齿配体使用。在可见光光氧化还原反应催化循环中, TMEDA 经单电子转移过程被氧化成自由基胺正离子 **29**。自由基胺正离子 **29** 可经两种途径(Scheme 6)产生亲电的亚胺正离子: (1)发生 C—C 键断裂生成氨基碳自由基 **30** 和亚胺正离子 **31**; (2)经 HAT 过程得到亚胺正离子 **32**。中间体 **31** 和 **32** 都是良好的亲电体。

李子刚课题组^[16]研究发现, 在分子氧和光催化剂 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 存在下, 可见光诱导 TMEDA 氧化断裂后产生的亚胺正离子 **31** 可与硝基烷烃 **33** 发生 aza-Henry 反

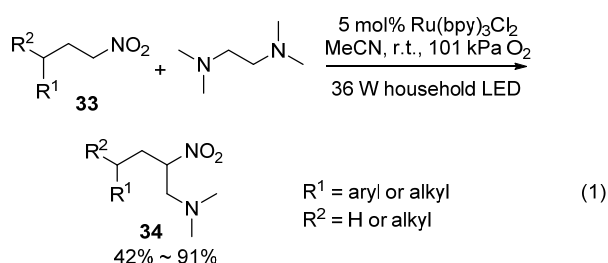
应得到化合物 **34** (Eq. 1)。若反应体系中不加入硝基烷烃, 在无机碱 CsCO_3 和水存在下, 氨基碳自由基 **30** 能够被氧分子捕获并转化为 *N,N*-二烷基取代甲酰胺衍生物^[17]。

李丕旭课题组^[18]研究发现, 以有机染料玫瑰红为可见光催化剂和分子氧为氧化剂, 1-烷基取代吡啶 **35** 在乙腈/水混合溶剂中发生 3-甲酰化。作者认为 1-烷基取代吡啶 **35** 与亚胺正离子 **32** 发生曼尼许反应生成 3-胺甲基吡啶中间体 **36** (Scheme 7), 该中间体进一步被氧化为

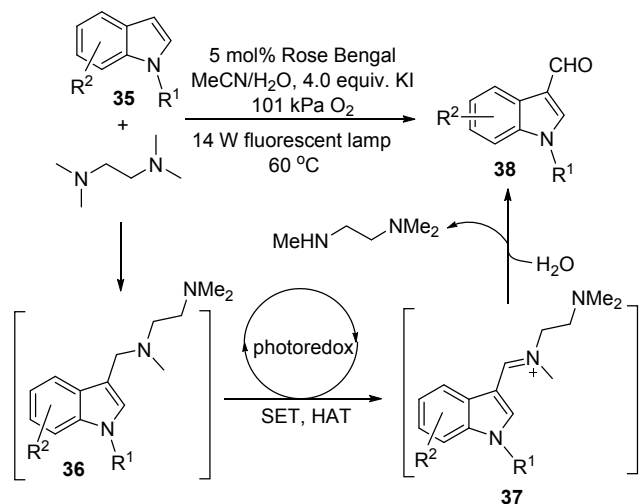


图式 6 可见光诱导四甲基乙二胺化学转化及相关活性中间体

Scheme 6 Visible light promoted transformation of TMEDA and relative intermediates



亚胺正离子 **37**, 随后水解得到 3-甲酰基吲哚 **38**。



图式 7 可见光诱导吲哚 C-3 甲酰基化

Scheme 7 Visible light promoted C-3 formylation of indole

1.3 叔胺类生物碱半合成与全合成

叔胺是很多生物碱的基本结构单元, 可见光诱导叔胺氧化官能团化为此类生物碱的结构修饰、全合成提供了便利. Stephenson 等^[9]认为长春碱 **39** 是借助光氧化还原催化进行结构修饰和改造理想的起始原料. 如 Scheme 8 所示, Stephenson 以长春碱为原料通过三步反

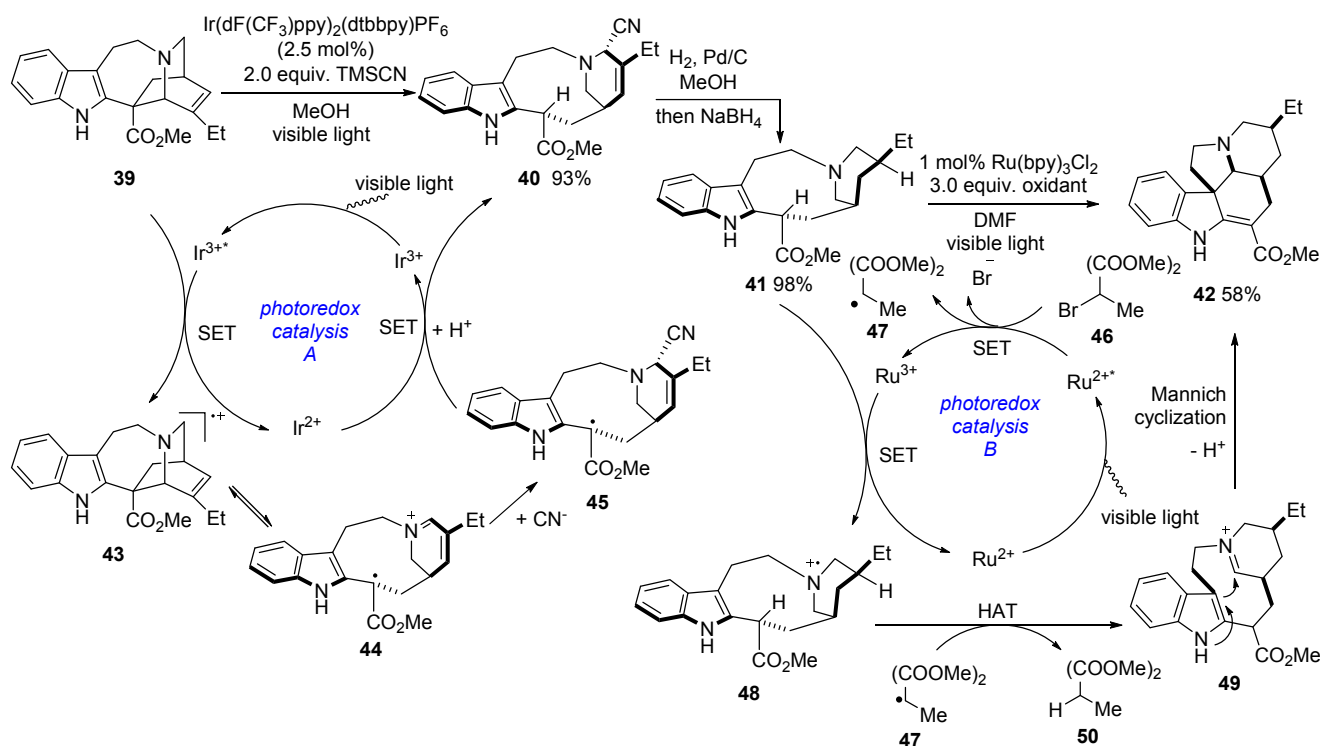
应合成得到吲哚类生物碱(-)-pseudovincadifformine (**42**), 其中两步反应应用到了光氧化还原催化策略. 长春碱 **39** 在光氧化还原催化循环 A 中首先被激发态的三价铈光催化剂氧化生成自由基正离子中间体 **43**, 随后发生 C—C 键断裂碎片化得到中间体 **44**. 中间体 **44** 中亚胺正离子中心接受氰基负离子加成转化为自由基中间体 **45**. 在还原态二价铈光催化剂作用下, 自由基中间体 **45** 被还原, 接着质子化得到裂环化合物 **40**. Stephenson 等随后将化合物 **40** 还原转化为八元环结构的叔胺中间体 **41**. 在光氧化还原催化循环 B 中, 添加 2-溴-2-甲基丙二酸二甲酯(**46**)作为终端氧化剂是必须的. 溴化物 **46** 被激发态 $^*Ru(bpy)_3^{2+}$ 还原生成自由基 **47**, 中间体 **41** 通过单电子转移过程被氧化态光催化剂 $Ru(bpy)_3^{3+}$ 氧化为自由基胺正离子 **48**. 自由基胺正离子 **48** 与 **47** 之间通过氢原子转移生成亚胺正离子中间体 **49**, 中间体 **49** 的吲哚环与亚胺正离子之间通过曼尼许反应分子内环合得到最终的目标产物 **42**. Stephenson 等通过量子化学计算发现中间体 **41** 的最低能量构象有利于 β -差向异构体 **42** 生成.

可见光诱导叔胺产生亚胺正离子分子内环合偶有报道, 2011 年肖文精课题组^[20]利用光氧化还原催化, 通过分子内反应完成了四氢咪唑衍生物的合成. 但是采用该方法完成天然产物全合成或结构修饰的例子并不多见, 其显著的缺点是底物扩展非常有限. 亚胺正离子与富电子吲哚环发生的分子内曼尼许反应与吲哚环上的付克烷基化反应类似. 若将吲哚环改为苯环, 类似的可见光诱导分子内环化反应还未见相关文献报道. 2015 年 Marvin 等^[21]在合成四氢异喹啉生物碱(±)-tetrabenzazine (**54**)的过程中采用了光氧化还原催化方法(Scheme 9), 但与亚胺正离子发生曼尼许反应的是富电子的烯醇硅醚而非苯环. Marvin 等首先以 6,7-二甲氧基四氢异喹啉为原料合成 *N*-烷基取代四氢异喹啉(**52**), 但是直接以中间体 **52** 为底物, $Ru(bpy)_3Cl_2$ 为光催化剂, 分子氧为终端氧化剂, 无法实现化合物分子环合. Marvin 等将 **52** 转化为烯醇硅醚 **53** 后, 分子内曼尼许反应环合得到目标产物 **54**. 作者认为反应过程中产生的亚胺正离子与烯醇硅醚官能团存在能量较低的椅势构象 **55**, 因此导致目标产物中四氢异喹啉 1 位氢和环外异丁基均为 β 构型.

2 氨基碳自由基 4 参与的自由基加成和取代反应

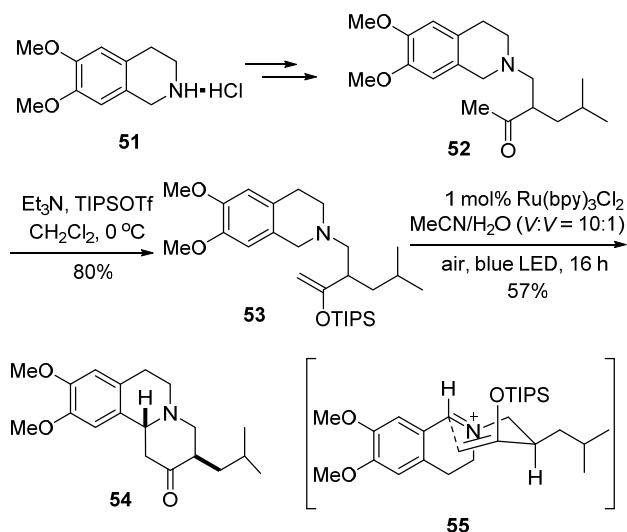
2.1 可见光诱导 *N,N*-二甲基苯胺及其类似物参与的自由基加成反应

官能团化的氨基碳自由基 **4** 可以通过自由基加成反应向底物分子中引入叔胺官能团, 叔胺富电子和亲核的



图式 8 可见光诱导长春碱碎片化、分子内曼尼许反应环化

Scheme 8 Visible light promoted fragmentation of (-)-pseudotabersonine and intramolecular Mannich cyclization



图式 9 光氧化还原催化合成四氢喹啉生物碱(±)-tetrabenazine (54)

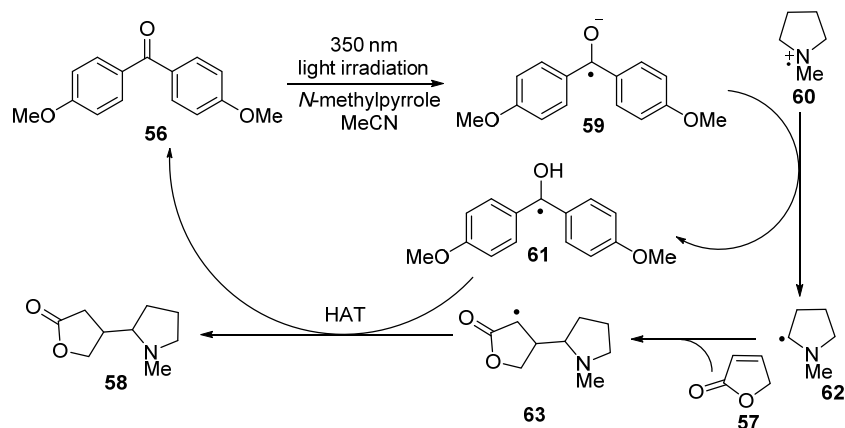
Scheme 9 Photoredox synthesis of isoquinoline alkaloid (±)-tetrabenazine (54)

特性有助于目标产物进一步结构修饰。2000年Pete等^[22]发现叔胺 *N*-甲基四氢吡咯在 350 nm 波长紫外光照下加入光引发剂 4,4'-二甲氧基苯甲酮(56)能够产生氨基碳自由基 62 (Scheme 10)。自由基 62 随后与 α,β -不饱和内酯 57 反应得到自由基 Michael 加成产物 58。4,4'-二甲氧基苯甲酮(56)被紫外光激发后与 *N*-甲基吡咯发生单电子转移得到自由基氧负离子 59 和自由基胺正离子 60, 两者

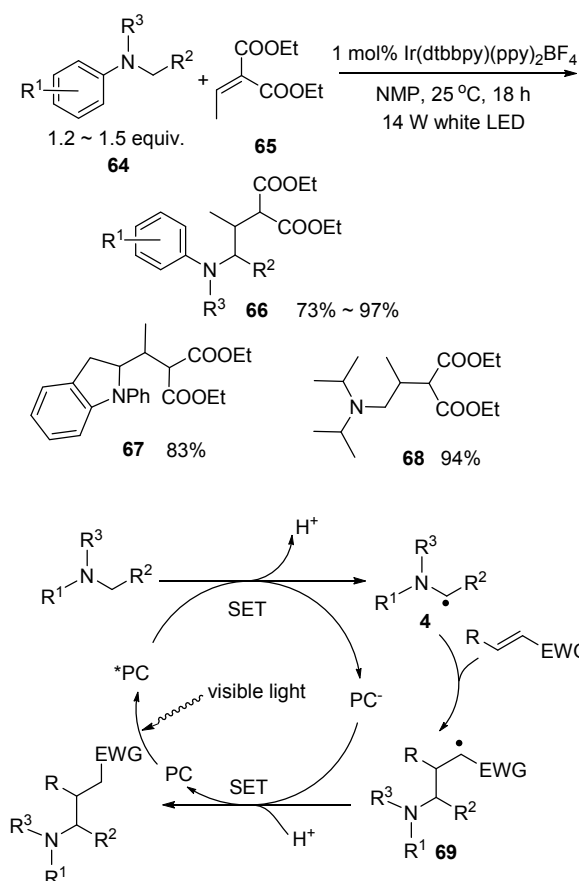
之间发生质子转移得到氨基碳自由基 62。不饱和内酯 57 与自由基 62 反应得到自由基中间体 63。 α -羟基碳自由基 61 与自由基 63 之间通过氢原子转移转化为 4,4'-二甲氧基苯甲酮(56)和目标产物 58, 完成光催化循环。

随着钌、铱络合物和有机染料等在可见光诱导光氧化还原催化反应中的逐步应用,叔胺能够在更加温和的可见光激发下产生氨基碳自由基,反应机理与Pete等描述的自由基加成机理十分的类似。根据文献报道,*N,N*-二甲基苯胺及其类似物是可见光诱导产生氨基碳自由基的常用起始原料。2012年Nishibiyashi等^[23]以铱络合物 $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2\text{BF}_4$ 为催化剂,实现了可见光激发下 *N*-苯基叔胺对 α,β -不饱和羰基化合物的自由基 Michael 加成(Scheme 11),反应过程无需添加额外的终端氧化剂。其中叔胺底物中 R^1 的官能团耐受性非常好,甲基、甲氧基、酯羰基和氟、氯等卤素原子取代对目标产物收率的影响不大。 R^3 可以为苯基、甲基、异丙基、叔丁基等。在同样的反应条件下 *N*-苯基二氢吡啶 (67) 和 *N,N*-二异丙基甲基胺(68)作为底物都取得了不错的收率。

Nishibiyashi 对反应的机理进行了解释(Scheme 11)。叔胺被激发态的光催化剂氧化、去质子化得到氨基碳自由基 4, 随后对不饱和羰基化合物完成 Michael 加成得到自由基中间体 69。在催化剂循环中生成的还原态催化剂(PC)能够将自由基中间体 69 还原成碳负离子,随



图式 10 *N*-甲基四氢吡咯自由基加成 α,β -不饱和内酯
Scheme 10 Radical addition of *N*-methyl tetrahydropyrrole to α,β -unsaturated lactone



图式 11 可见光诱导 *N,N*-二甲基苯胺衍生物自由基加成 α,β -不饱和羰基化合物和可能的机理

Scheme 11 Visible light promoted radical addition of *N,N*-dimethyl aniline derivatives to α,β -unsaturated carbonyl compounds and possible mechanism

后质子化得到目标产物。

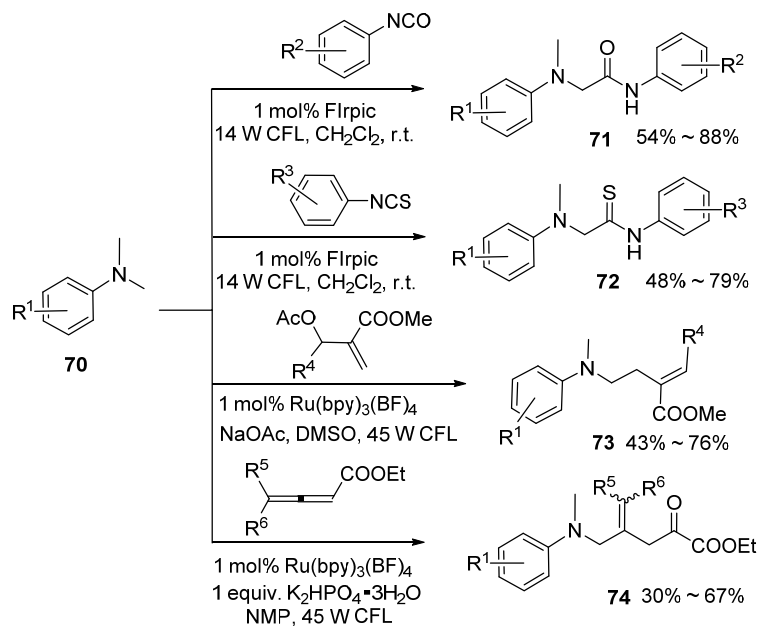
2012 年之后, 陆续有课题组对 *N,N*-二甲基苯胺(70) 在可见光诱导下产生的氨基碳自由基参与的加成反应进行了研究. 李丕旭课题组^[24]发现氨基碳自由基可以

加成苯基异氰酸酯或苯基硫异氰酸酯得到 α -氨基酰胺 71 或硫代酰胺衍生物 72 (Scheme 12). 李小年课题组^[25]发现 *N,N*-二甲基苯胺在可见光激发下能够加成 Baylis-Hillman 醋酸酯得到 α -氨基乙基取代的丙烯酸酯衍生物 73 (Scheme 12). 作者^[26]对底物扩展后发现 2,3-联烯酸酯也是氨基碳自由基良好的 Michael 受体, 能够接受来自氨基碳自由基的加成得到化合物 74 (Scheme 12). 在化合物 71 和 72 的合成过程中无需加入无机碱促进氨基碳自由生成, 但需要分别加入醋酸钠和水合磷酸氢二钾促进自由基胺正离子的去质子化。

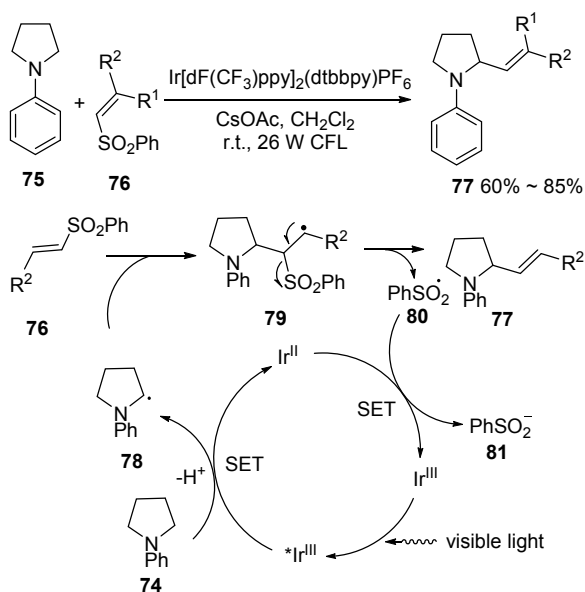
MacMillan 课题组^[27]研究发现, 借助光氧化还原催化, *N*-苯基四氢吡咯(75)能够与磺酰基乙烯衍生物 76 反应得到 2-乙基基-*N*-苯基四氢吡咯衍生物 77 (Scheme 13). 作者认为反应的机理为自由基加成-消除机理. *N*-苯基四氢吡咯(75)能够被激发态光催化剂 $^*Ir^{3+}$ 直接氧化, 随后在无机碱 CsOAc 作用下去质子化得到氨基碳自由基 78. 自由基 78 完成对磺酰基乙烯衍生物 76 的加成后消除苯磺酰基自由基 80 转化为目标产物 77. 光催化剂循环中还原态的 Ir^{2+} 被 80 氧化得到基态 Ir^{3+} 完成光催化剂循环。

2.2 可见光诱导 *N*-苯基四氢异喹啉参与的自由基加成反应

N-苯基四氢异喹啉(5)在光氧化还原催化下产生的自由基胺正离子 6 去质子化转化为碳自由基 82. 与 *N,N*-二甲基苯胺衍生出的氨基碳自由基类似, 自由基 82 可以对 Michael 受体进行自由基加成得到碳自由基 83 (Scheme 14). 在终端氧化剂(如分子氧)的存在下, 中间体 83 的自由基碳原子也可与分子内的苯环发生自由基取代反应生成新的环状分子. 若反应体系中无终端氧化剂, 自由基中间体将猝灭还原态的光催化剂 PC^- 完成光催化剂循环. 新生成的碳负离子 84 随后质子化得到简



图式 12 可见光诱导 *N,N*-二甲基苯胺参与的自由基加成反应
Scheme 12 Visible light promoted radical addition reactions of *N,N*-dimethylaniline



图式 13 可见光诱导 *N*-苯基四氢吡咯 C—H 乙烯化及可能的机理

Scheme 13 Visible promoted C—H vinylation of *N*-phenyl-tetrahydropyrrole and possible mechanism

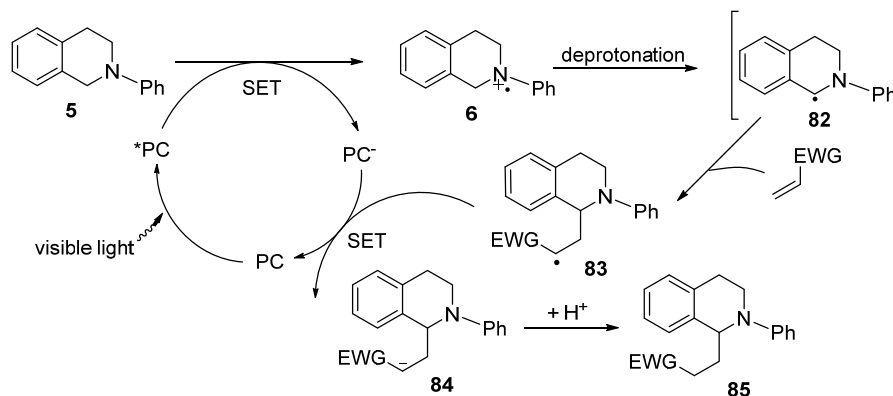
单自由基 Michael 加成产物 **85**。

2012 年, Reiser 等^[28]系统地研究了可见光诱导下 *N*-苯基四氢异喹啉(**5**)与 α,β -不饱和羰基化合物的自由基 Michael 加成反应, 目标产物 **86** 的收率为 28%~83% (Scheme 15)。若要得到自由基加成-环合的串联反应产物, 反应必须在终端氧化剂的参与下进行。2015 年, 江智勇课题组^[29]研究发现, 在有氧环境下通过控制光氧

化还原催化反应的溶剂类型、反应温度以及反应体系中添加的无机盐类型, *N*-苯基四氢异喹啉能够与 Michael 受体 *N*-苯基衣康酰亚胺 **87** 分别发生自由基加成-环合、自由基加成-消除、自由基加成-偶联、自由基 Michael 加成四种类型的反应(Scheme 15)。作者发现以二氰基取代吡嗪衍生的发色团(DPZ)具有优异的光催化性能, 若以乙腈-水($V:V=1:3$)混合物作为溶剂, 反应体系中添加无机盐 LiPF_6 , 空气作为终端氧化剂, 室温反应得到的是自由基加成-环合产物 **88**; 改变溶剂比率(乙腈-水, $V:V=1:1$), 将无机盐改为 Li_3PO_4 , 其它条件不变, 反应给出自由基加成-消除产物 **89**; 溶剂改为二氯甲烷, 将反应温度降至 $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 不添加无机盐, 目标产物为自由基加成-偶联反应产物 **90**; 无机盐改为 K_3PO_4 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 反应得到的则是简单自由基 Michael 加成产物 **91**。作者对反应的机理进行了分析和探讨, 其中自由基-加成消除产物 **89** 转化机理较为特殊(Scheme 16)。叔碳自由基 **90** 可以捕获光催化剂循环中产生的超氧阴离子, 接着质子化生成中间体 **91**。在无机碱 Li_3PO_4 作用下中间体 **91** 消除双氧水分子得到目标产物 **89**。

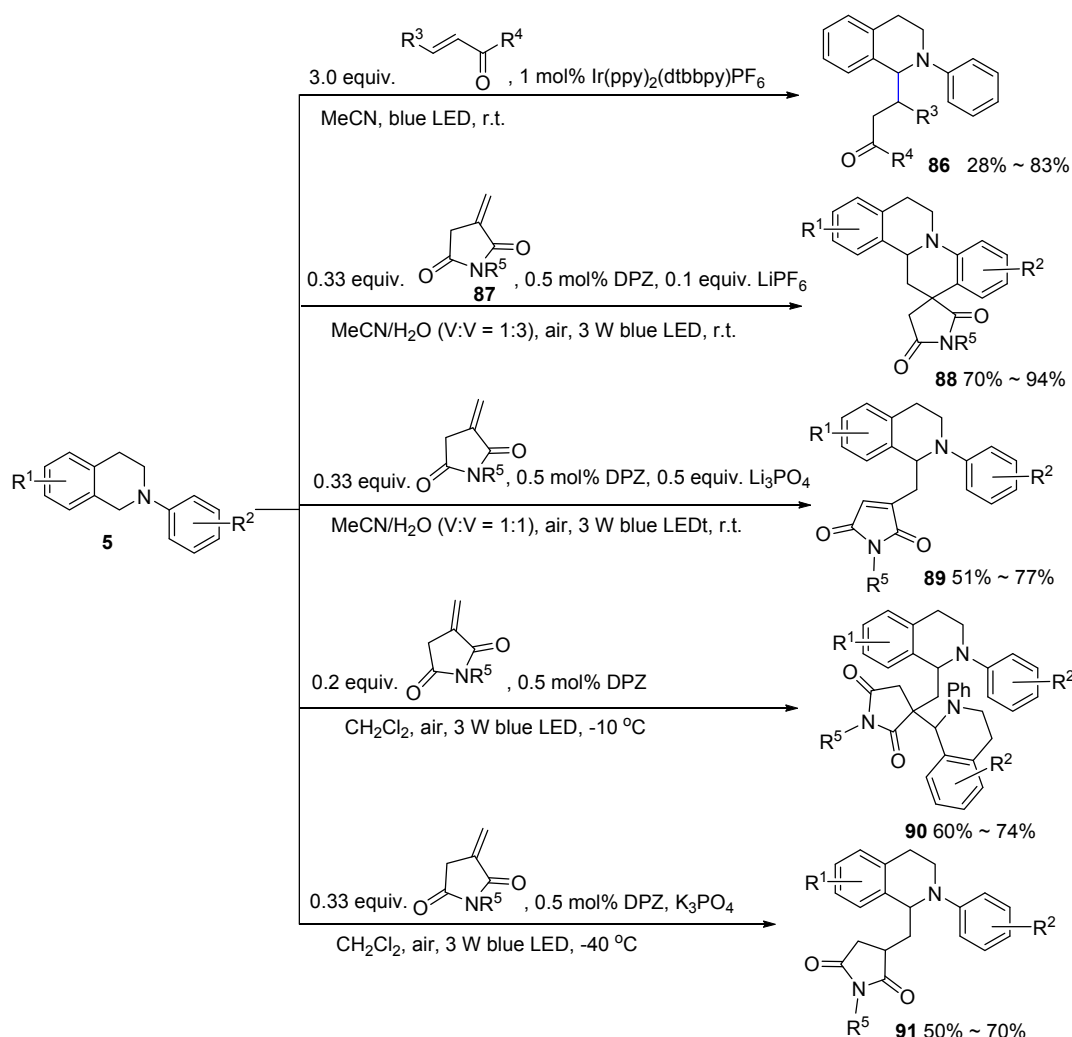
2.3 可见光诱导苯胺分子内自由基加成反应

分子内自由基反应是构建多环结构的有效方法, 利用叔胺 α 碳自由基完成对分子内不饱和键的加成在构建含氮杂环方面具有很好的应用前景。苯胺在可见光诱导下产生的 α -氨基苄基自由基, 苯环的 π 轨道和氮原子 p 轨道能够稳定苄基自由基。2013 年 Rueping 课题组^[30]在研究苯胺分子内自由基 Michael 加成反应时发现了有趣



图式 14 可见光诱导 *N*-苯基四氢异喹啉参与的自由基 Michael 加成反应机理

Scheme 14 Mechanism of visible light promoted radical Michael addition reaction of *N*-phenyl-tetrahydroisoquinoline



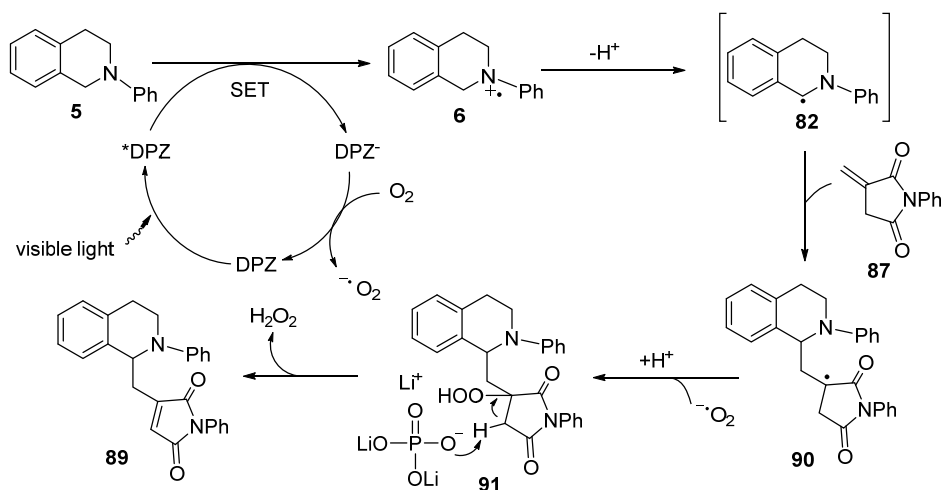
图式 15 可见光诱导 *N*-苯基四氢异喹啉参与的自由基 Michael 加成反应

Scheme 15 Visible light promoted radical Michael addition reactions of *N*-phenyl-tetrahydroisoquinoline

的结果。作者以 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂，空气为终端氧化剂，苄胺 **92** 在可见光诱导下生成了 1-苄基-2-芳基吡啶-3-甲醛(**93**) (Eq. 2)。

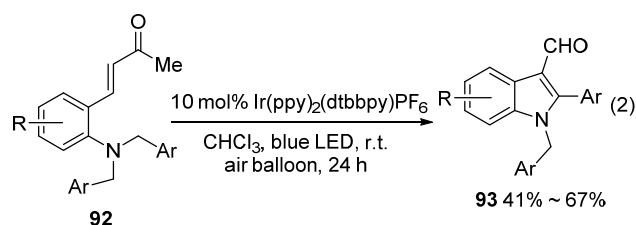
化合物 **93** 不是简单的分子内自由基 Michael 加成产物，因此 Rueping 等对反应的机理进行了研究。苄胺 **92**

首先被激发态光催化剂氧化为自由基胺正离子 **94** (Eq. 2)，然后去质子化得到 α -氨基苄基自由基 **95**。分子内自由基 Michael 加成得到自由基中间体 **96**。光氧化还原催化循环 A 中的还原态光催化剂被自由基中间体 **96** 氧化完成光催化剂循环，中间体 **96** 还原成碳负离子随后质

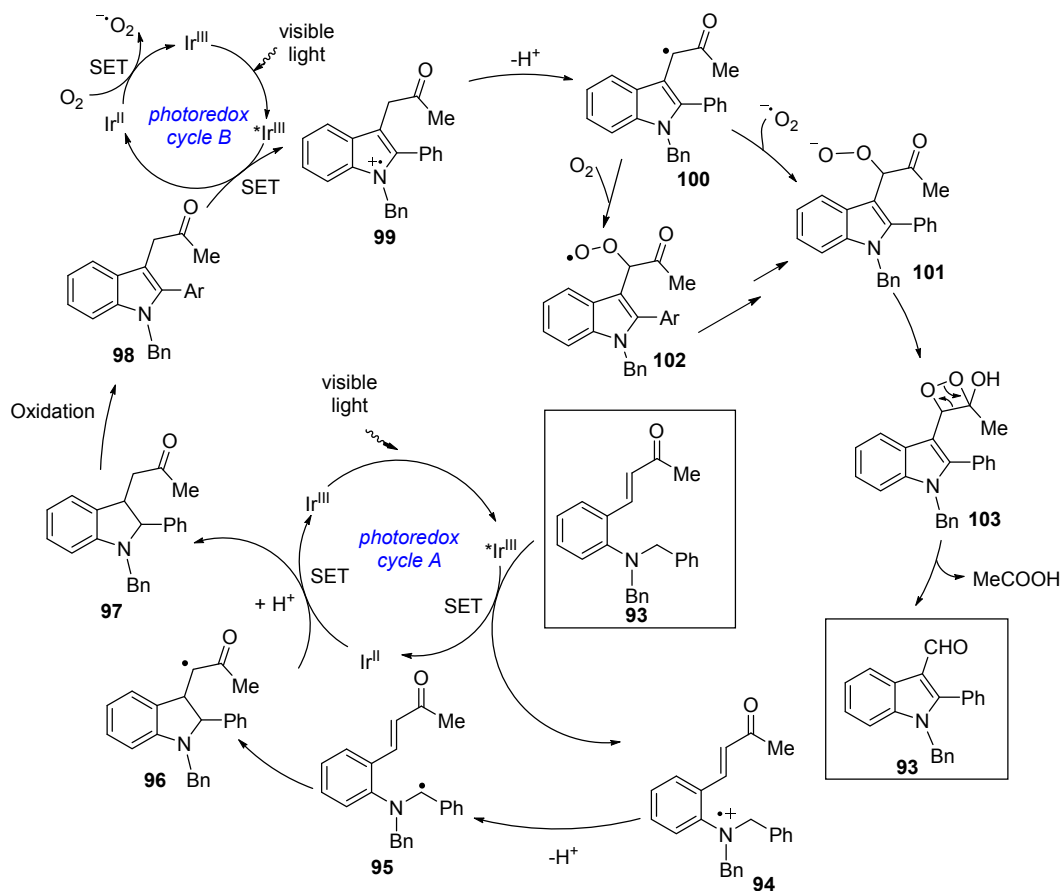


图式 16 化合物 89 合成的可能机理

Scheme 16 Possible mechanism for the synthesis of compound 89



子化转化为二氢吲哚衍生物 **97**。中间体 **96** 被氧化芳构化得到 3-吲哚基丙酮 **98**。中间体 **98** 被光氧化还原催化循环 B 中激发态光催化剂氧化成胺自由基正离子，接着去质子化转化为羰基 α -亚甲基碳自由基 **100**。自由基 **100** 可以与氧分子结合转化为过氧自由基 **102** 随后还原转化过氧负离子 **101**，也可以与光氧化还原催化循环中

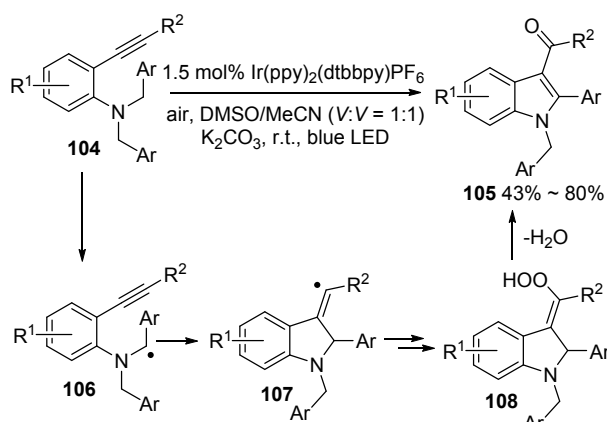


图式 17 光氧化还原催化合成 93 的可能机理

Scheme 17 Proposed mechanism for the photoredox catalyzed synthesis of 93

生成的超氧阴离子结合生成 **101**. 过氧负离子分子内加成羰基接着发生 C—C 键断裂, 脱去一份子甲酸转化为最终的目标产物 **93**.

周磊课题组^[31]对底物 **93** 进行了改造, 发现 2-炔基-*N,N*-二苄基苯胺 **104** 在可见光诱导下同样发生分子内的自由基加成反应生成 3-酰基吲哚衍生物 **105** (Scheme 18). 机理研究发现 α -氨基苄基自由基 **106** 能够完成分子内对炔烃的加成得到双键碳自由基 **107**. 该自由基与 Rueping 机理研究中亚甲基碳自由基 **100** 类似, 可以被分子氧或光催化剂循环中产生的超氧阴离子捕获, 随后经历还原、质子化等步骤转化为过氧醇中间体 **108**. 中间体 **108** 发生脱水、芳构化最终转化为最终的目标产物 **105**.



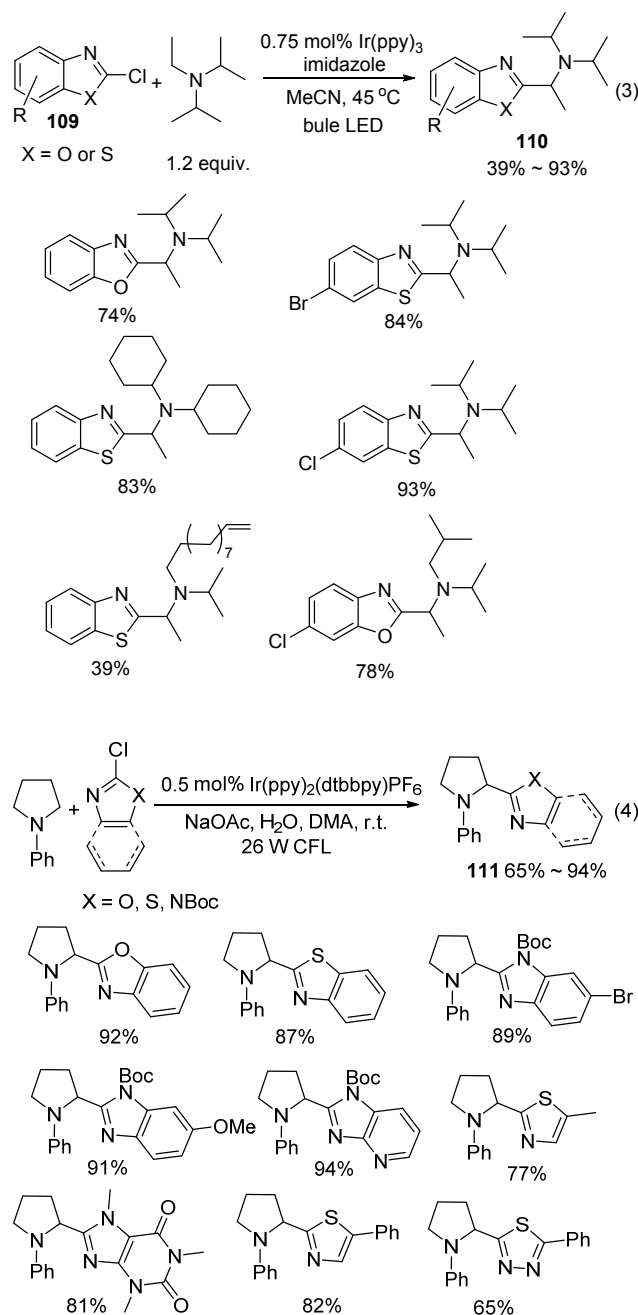
图式 18 光氧化还原催化合成 **105** 的可能的机理

Scheme 18 Possible mechanism for photoredox catalyzed synthesis of **105**

2.4 含氮杂环上氨基碳自由基参与的取代反应

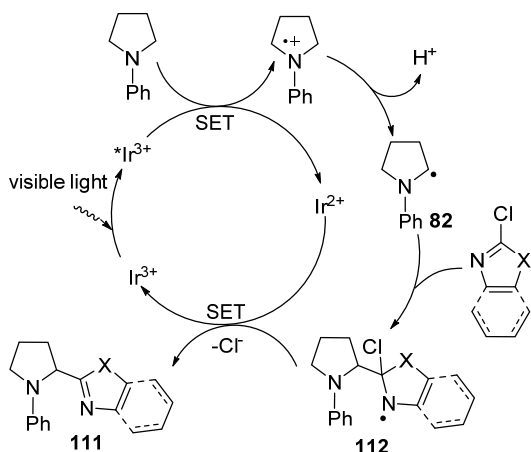
氨基碳自由基能够加成炔烃和缺电子烯烃中不饱和碳键, 还能够参与含氮杂环上的自由基取代反应. 2013 年, Weaver 等^[32]发现二异丙基乙基胺(DIPEA)及其类似物在可见光诱导下能够与 2-氯代苯并噻唑或 2-氯代苯并噁唑 **109** 反应得到对应偶联产物 **110** (Eq. 3), 而且苯环上的卤素原子不会参与反应. 与之前文献报道的可见光诱导氨基碳自由基参与的反应对比, 该反应显著的特点是底物 DIPEA 是简单脂肪胺而非苯胺或四氢异喹啉衍生物, 不过作者没有对反应机理进行研究和探讨.

2014 年, MacMillan 等^[33]发现 *N*-苄基四氢吡咯及其类似物在可见光诱导下能够与多种类型的氯代含氮杂环反应, 实现叔胺 α -碳芳基化(Eq. 4). 作者认为反应历程是氯代含氮杂环上的自由基取代反应, 反应的机理为自由基加成-消除机理(Scheme 19). 氨基碳自由基 **82** 通过加成含氮杂环 C=N 双键得到相应的氮自由基中间体 **112**. 光催化中还原态催化剂将 **112** 还原, 随后脱去氯离



子得到目标产物 **111**. 作者还对氯代杂环底物进行了扩展, 发现只有氮杂环中氮原子邻位的氯原子才能够被四氢吡咯取代, 苯环上的卤素原子均不参与反应.

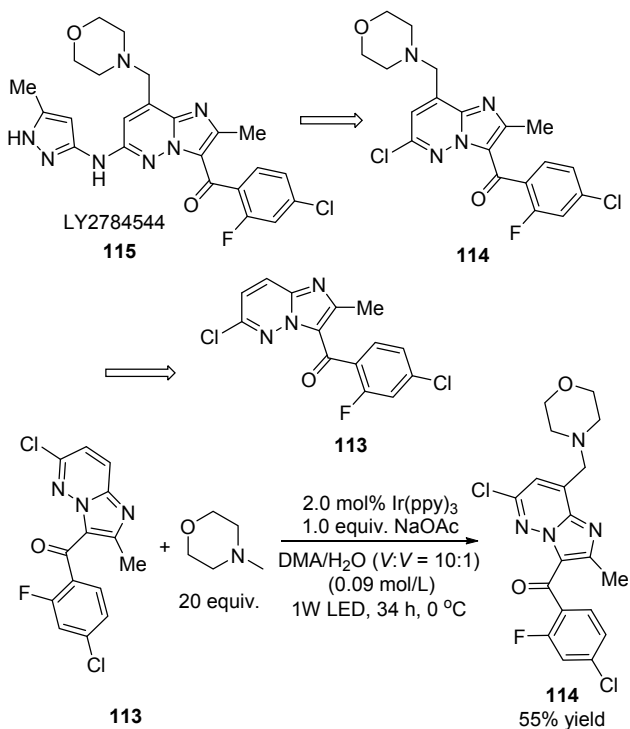
LY2784544 (**115**) (Scheme 20)是治疗骨髓增殖性紊乱的选择性 JAK2-V617F 抑制剂, 其关键中间体 **114** 合成最大的难度是在含氮杂环母核上引入吗啉单元. Stephenson 等^[34]采用光氧化还原催化策略, 以杂环化合物 **113** 为原料与 *N*-甲基吗啉反应完成了关键中间体 **114** 的合成. *N*-甲基吗啉在可见光诱导下能够产生氮甲基自由基, 参与氮杂环上的自由基取代反应. 有趣的是, 该反应具有较好的区域选择性和化学选择性, 中间体 **113** 杂



图式 19 光氧化还原催化合成化合物 111 的可能机理

Scheme 19 Possible mechanism for photoredox catalyzed synthesis of compounds 111

环上氯原子对反应的选择性没有影响, 所有副产物中都没有检测到氯原子被取代的产物。



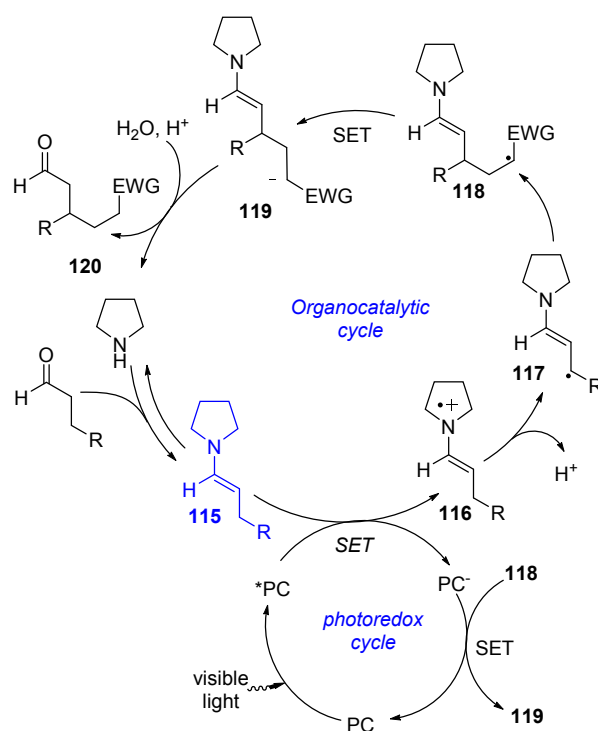
图式 20 光氧化还原催化合成关键中间体 114

Scheme 20 Photoredox catalyzed synthesis of the key intermediate 114

2.5 可见光诱导烯胺官能团化

最近几年来, MacMillan 课题组^[35]利用有机催化/光氧化还原催化双重催化模型在可见光诱导饱和脂肪醛、酮 β -C—H 官能团化研究方面做了深入研究. 作者认为在双重催化体系下(Scheme 21), 反应中加入的有机胺催化剂(如四氢吡咯)与醛、酮反应脱水原位生成的烯胺

115(叔胺)在可见光诱导下被氧化生成自由基胺正离子 116, 接着去质子化转化为 α,β -烯胺基碳自由基 117. 自由基 117 与氨基碳自由基 4 类似, 可以加成 Michael 受体得到碳自由基 118. 自由基 118 与还原态光催化剂之间发生单电子转移得到碳负离子中间体 119, 随后质子化、水解得到目标产物 β -烷基取代饱和脂肪醛 120. 基于以上催化模型, MacMillan 等以 $\text{Ir}(\text{dmppt})_2(\text{dtbbpy})\text{-PF}_6$ 为光催化剂, 合成了大量 β -烷基取代饱和脂肪醛(收率 50%~83%) (Eq. 5). 此外作者还发现仲胺二环己基胺($\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}$)的催化效果比四氢吡咯更好. 虽然在 β -烷基取代饱和脂肪醛的合成反应过程中没有氨基碳自由基的生成, 但是烯胺 105 可以看成是与叔胺 *N*-苯基四氢吡咯 75 类似物。

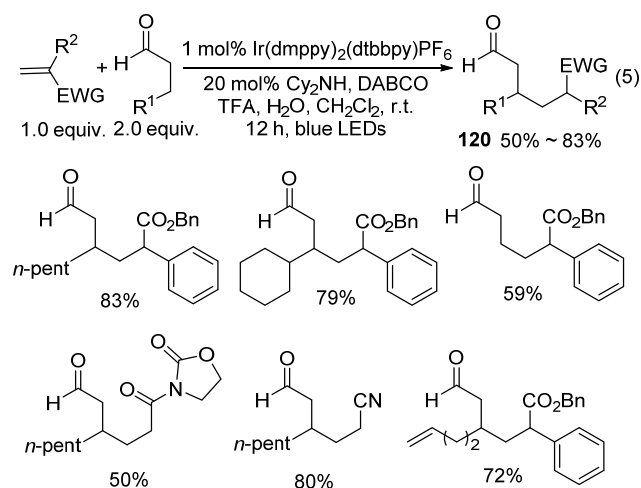
图式 21 β -烷基化的可能机理

Scheme 21 Proposed mechanism of the β -alkylation reaction

3 氨基碳自由基参与的自由基-自由基偶联反应

3.1 非立体选择性自由基-自由基偶联反应

在可见光诱导叔胺参与的亲电、自由基加成和自由基取代反应中, 常在反应体系中加入终端氧化剂如分子氧、卤代烷烃等. 这些终端氧化剂在光氧化还原催化循环中的作用为氧化还原态的催化剂, 终端氧化剂自身很少与叔胺形成新的化学键. 在某些叔胺参与的二组分反应中, 与叔胺反应的某些官能团化底物 121 自身为氧化剂(Scheme 22). 这些具有氧化能力的底物作为电子

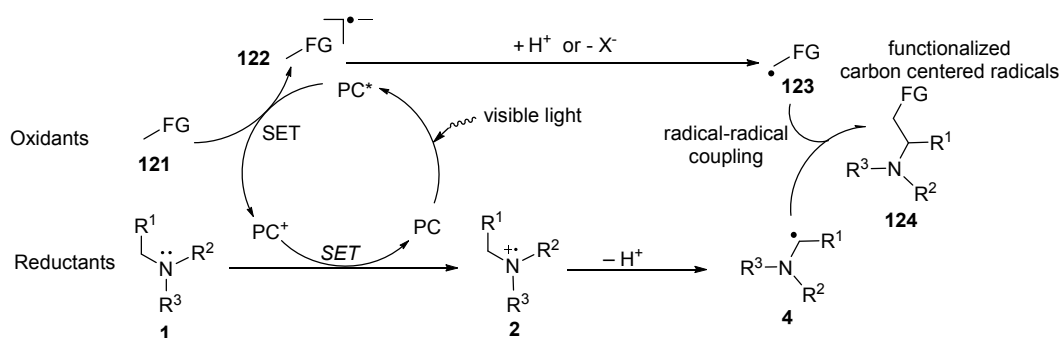


受体通过单电子转移参与光催化剂循环生成自由基负离子 **122**，随后质子化或失去一个带负电荷的离去基团 (X^-) 转化为官能团化的碳自由基 **123**。通过控制反应条件，叔胺作为电子给体失去电子和去质子化，产生的氨基自由基 **4** 与碳自由基 **123** 之间发生偶联反应得到偶联

产物 **124**^[36]。也有研究者认为自由基负离子 **122** 先与自由基 **4** 发生偶联，最后质子化或失去一个带负电荷的离去基团 (X^-) 转化为目标产物 **124**。

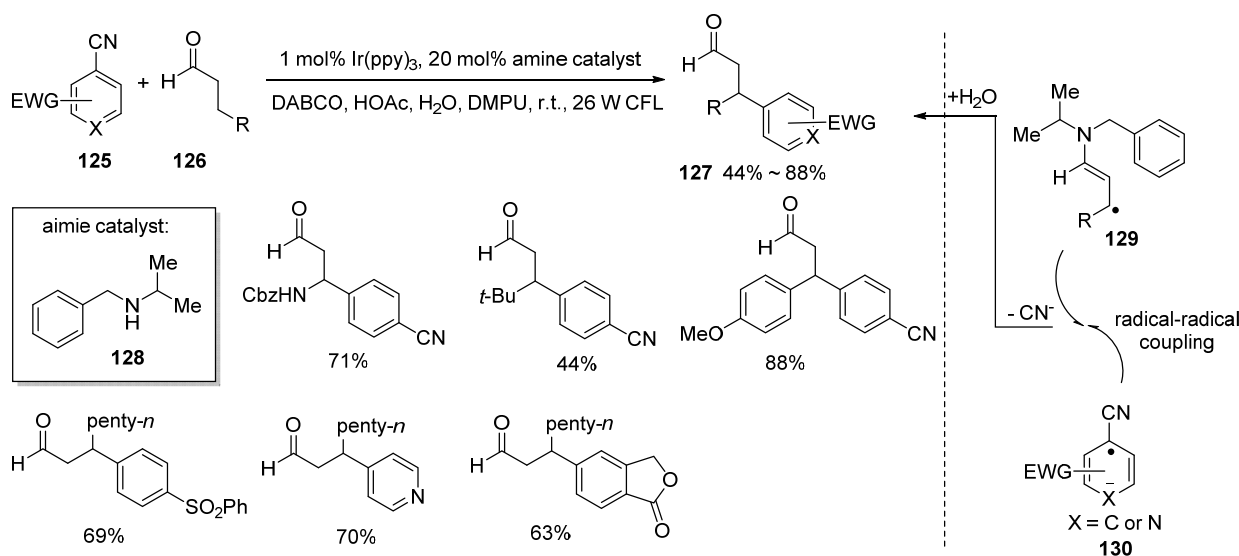
较早报道的可见光诱导自由基-自由基偶联反应是 MacMillan 课题组发现的脂肪醛、酮 β 位官能团化反应。2013 年 MacMillan 课题组^[37]首次发现了基于有机催化/光氧化还原催化双重催化模型的饱和脂肪醛 β 位芳基化反应。反应的底物为缺电子氰基苯或氰基含氮杂环 **125** 与饱和脂肪醛 **126**，可见光催化剂为 $Ir(ppy)_3$ ，有机胺催化剂为苄基取代仲胺 **128**。反应体系中加入的 DABCO 起到了电子传递载体的作用，在光催化剂循环过程中产生的 α -烯胺基自由基 **129** 和芳环自由基负离子 **130** 发生偶联，随后失去氰基负离子得到目标产物 **127** (Scheme 23)。

2013 年之后，MacMillan 课题组陆续报道了两种环己酮在有机催化/光氧化还原催化双重催化模型下饱和脂肪酮 β -C—H 位官能团化反应。如 Scheme 24 所示，在相似的反应条件下，苯乙酮衍生物 **131** 或苯亚胺衍生物



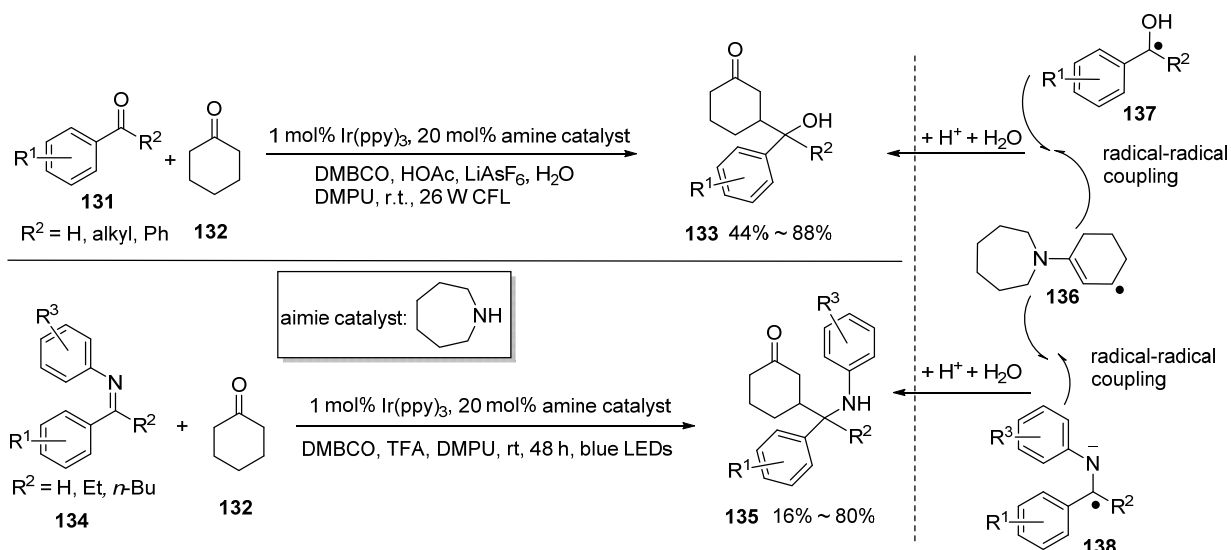
图式 22 光氧化还原催化叔胺参与自由基-自由基偶联反应的可能机理

Scheme 22 Possible mechanism for photoredox catalytic radical-radical coupling of tertiary amines



图式 23 光氧化还原催化叔胺参与自由基-自由基偶联反应的可能机理

Scheme 23 Possible mechanism for photoredox catalytic radical-radical coupling of tertiary amines

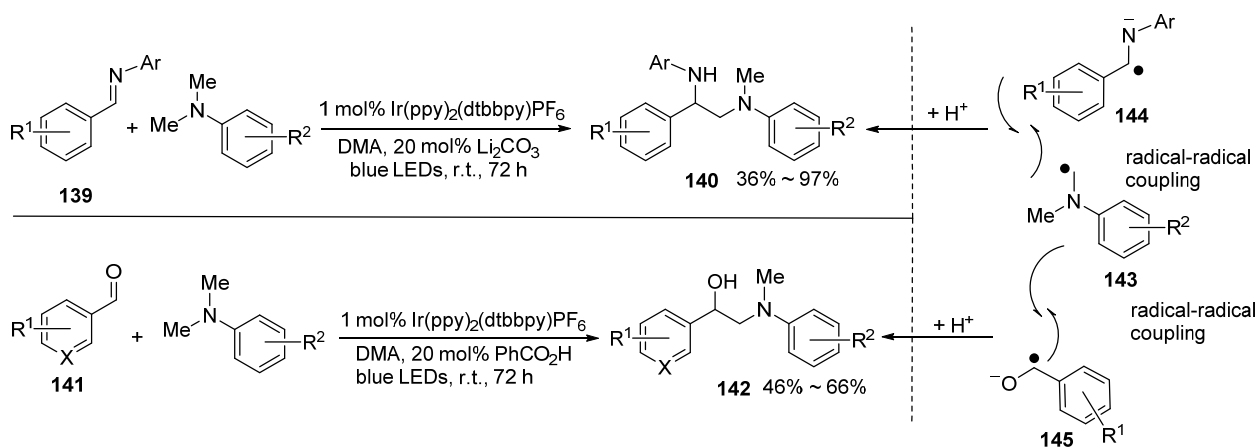
图式 24 光氧化还原催化 β -酮偶联、 β -氨基烷基化和关键中间体Scheme 24 Photoredox catalytic β -ketone coupling and β -aminoalkylation and key intermediates

134 与环己酮在双重催化模型下能够分别于环己酮反应分别得到环己酮 β -位羟甲基化 133^[38]和氨基甲基化产物 135^[39]。环己酮与环己亚胺缩合脱水后生成烯胺，再被氧化为 α -烯氨基碳自由基 136，苯乙酮和苯亚胺则被还原为羟甲基自由基(羰游基, ketyl radical) 137 和氨基碳自由基负离子 138。自由基 136 分别与 137 或 138 发生自由基-自由基偶联，随后质子化、水解得到对应的目标产物。

2016 年, Rueping 课题组^[40]发现, 在可见光激发下 N,N -二甲基苯胺衍生物与苯基亚胺 139 和芳香醛 141 反应分别得到邻二胺 140 和邻氨基醇衍生物 142 (Scheme 25)。作者认为反应的机理为自由基-自由基偶联机理。可见光诱导下生成的 N,N -二甲基苯胺 143 具有与 α -烯氨基碳自由基 136 相似的反应活性, 能够分别与氨基碳自由基负离子 144 和自由基 145 偶联再质子化得到对应的

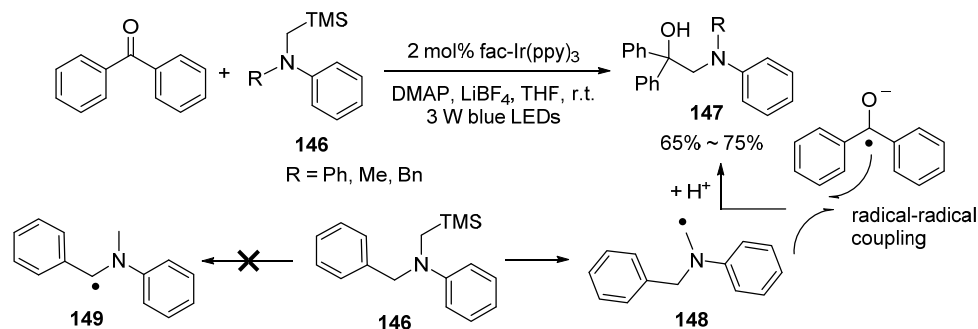
目标产物。2016 年, 肖文精课题组^[41]发现 N -硅甲基苯胺衍生物 146 在可见光诱导下能够与二苯酮发生自由基-自由基偶联得到邻氨基醇 147 (Scheme 26)。底物 146 中取代基 R 为苄基时, 三甲硅基能够诱导底物产生 α -氨基甲基自由基 148 而非 α -氨基苄基自由基 149。

通过对比 MacMillan 和 Rueping 的研究可以发现, 在光氧化还原催化自由基-自由基偶联反应中, 存在两种诱导底物产生氨基自由基的方式。Rueping 研究中直接使用叔胺作为反应底物, 而 MacMillan 研究中采用了有机催化方法诱导脂肪醛酮产生烯胺基自由基参与偶联。Yoon 等^[42]认为可见光氧化还原催化结合其它非光催化方法能够产生有趣的协同现象, 一些非光催化方法能够促使底物转化为光氧化还原活性底物, MacMillan 的光氧化还原催化/有机催化模型就是一个非常成功的例子。肖文精课题组^[43]最近的研究发现, 基于光氧化还原



图式 25 光氧化还原催化合成 140 和 142 和关键中间体

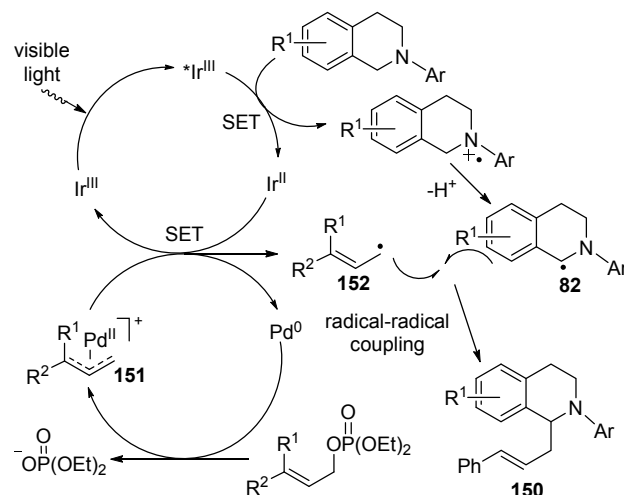
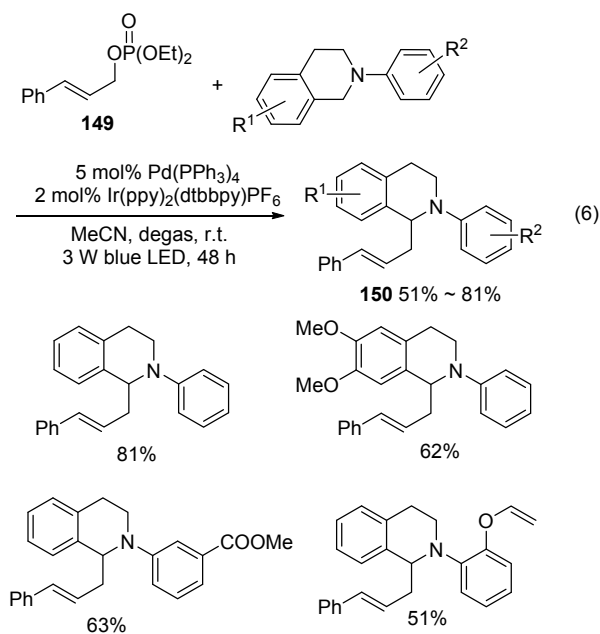
Scheme 25 Photoredox catalytic synthesis of vicinal 140 and 142 and key intermediates



图式 26 可见光诱导 α -硅胺与二苯酮偶联

Scheme 26 Visible light promoted coupling reaction of α -silylamines with benzophenone

催化/钯催化模型, 烯丙基醇膦酸酯 **149** 能够与 *N*-苯基四氢异喹啉反应得到异喹啉 1 位烯丙基化产物 **150** (Eq. 6). 作者探讨了反应的机理(Scheme 27), 认为烯丙基醇膦酸酯 **149** 被 Pd^0 活化后生成的 π -烯丙基钯络合物 **151** 能够参与光催化剂循环, 通过单电子转移被还原为烯丙基自由基 **152**, 另一反应底物 *N*-苯基四氢异喹啉作为电子给体被氧化为氨基碳自由基 **82**, 两种自由基之间的偶联实现 *N*-苯基四氢异喹啉 1 位烯丙基化. 作者^[44]进一步深入研究还发现, 烯丙醇、烯丙醇醋酸酯、烯丙基溴和烯丙醇苯磺酸酯等都可以作为烯丙基自由基前体, 若以烯丙醇苯磺酸酯为底物, 反应体系中加入 0.2 equiv. KI 能够提高自由基-自由基偶联产物的收率.



图式 27 光氧化还原催化 *N*-苯基四氢异喹啉 C-1 烯丙基化合可能的机理

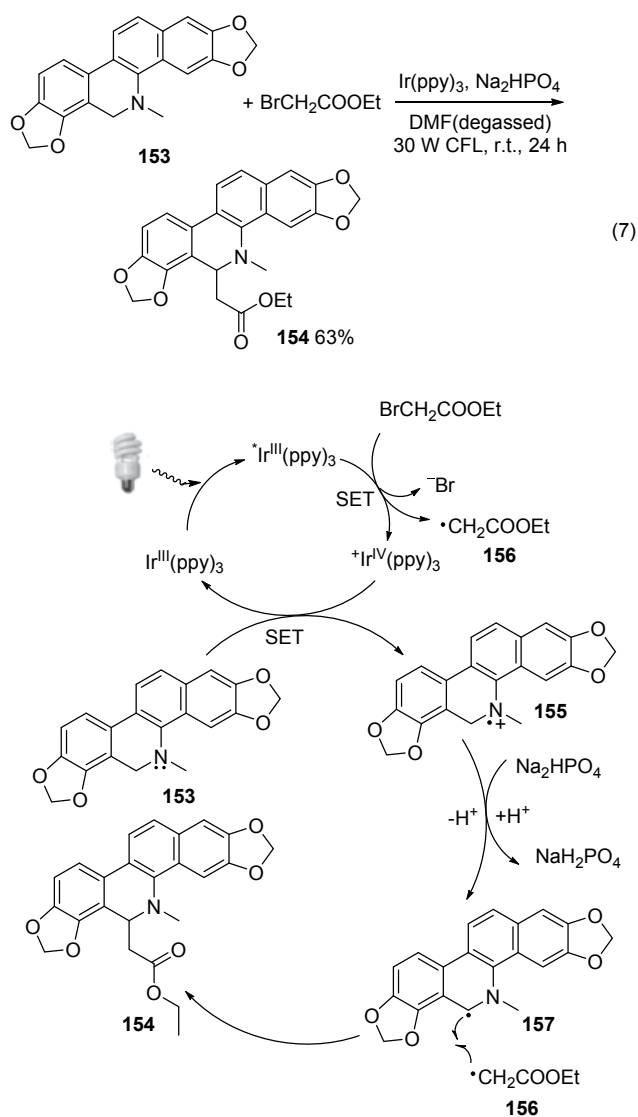
Scheme 27 Possible mechanism of photoredox catalytic C-1 allylation of *N*-phenyl tetrahydroisoquinoline

类生物碱)与溴乙酸乙酯能够在可见光诱导下反应得到含有二氢苯并菲啶结构单元的 β -氨基酸酯衍生物 **154** (Eq. 7). 如 Scheme 28 所示, 二氢血根碱通过单电子转移被氧化态光催化剂氧化, 接着去质子化产生氨基碳自由基 **157**. 溴乙酸乙酯则被激发态光催化剂还原为 α -羰基碳自由基 **156**. 自由基 **157** 和 **156** 发生偶联得到目标产物 **154**. 根据文献报道, α -溴代羰基化合物在可见光氧化还原催化中生成的 α -羰基碳自由基参与自由基加成或富电子芳环上的自由基取代反应, 与氨基碳自由基的偶联反应还是首次报道.

3.2 立体选择性自由基-自由基偶联反应

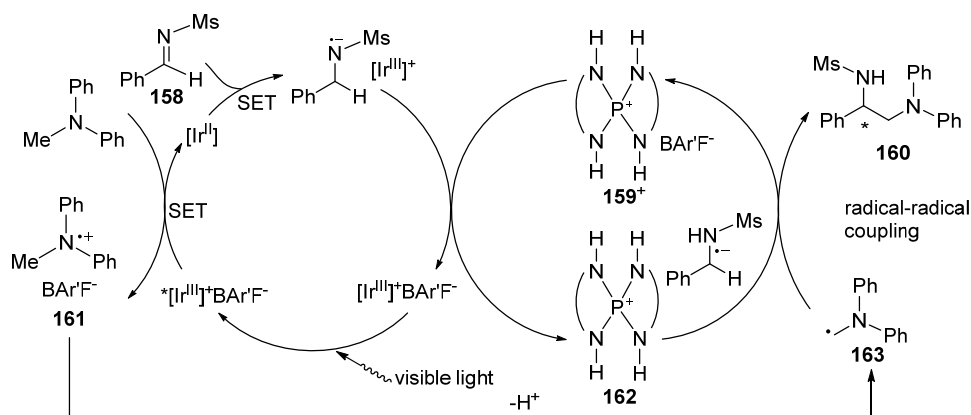
可见光诱导叔胺参与的自由基-自由基偶联反应能够在温和的条件下进行, 为实现立体专一性的偶联反应提供了便利. 2015 年, Ooi 等^[46]基于手性离子对概念发现了一种 *N*-甲基二苯胺与甲磺酰亚胺(**158**)的不对称自由基-自由基偶联反应, 得到光学活性的邻二胺衍生物

基于光氧化还原催化的双重催化模型建立为扩宽自由基-自由基偶联反应的底物范围提供了帮助, 但是文献报道的适合这类偶联反应的底物范围较为狭窄. 本课题组^[45]研究发现叔胺二氢血根碱 **153**(二氢苯并菲啶



图式 28 二氢血根碱与 α -溴代羰基化合物偶联反应的可能的机理

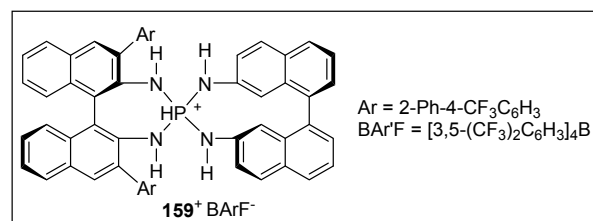
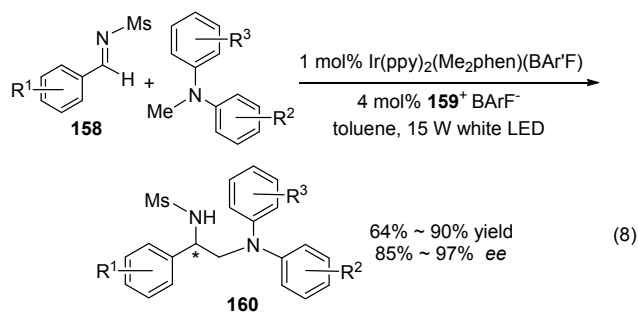
Scheme 28 Possible mechanism of coupling of dihydrosanguinarine with α -bromo-carbonyl compounds



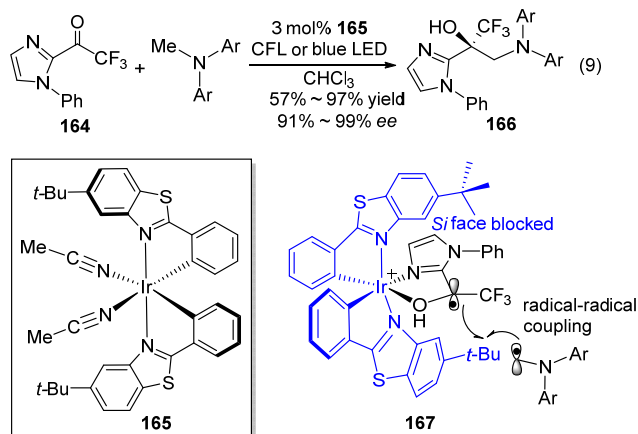
图式 29 基于手性离子对概念的对映体选择性自由基-自由基偶联

Scheme 29 Enantioselective radical-radical coupling reaction using chiral ion pairing

160 (Eq. 8). 在作者推测的反应机理中(Scheme 29), *N*-二苯基甲胺猝灭激发态光催化剂转化为自由基 **161**, 然后去质子化得到氨基碳自由基 **163**. 甲磺酰亚胺 **158** 则被还原为自由基负离子后接着与手性联萘氨基膦正离子形成手性离子对 **162**. 在手性基团诱导下, 自由基 **163** 与 **162** 完成立体选择性偶联得到光学活性目标产物 **160**. Ooi 等^[47]还发现 *N*-三甲硅烷基甲基-二苯胺在类似的反应条件下能够与 **158** 反应得到光学活性邻二胺.

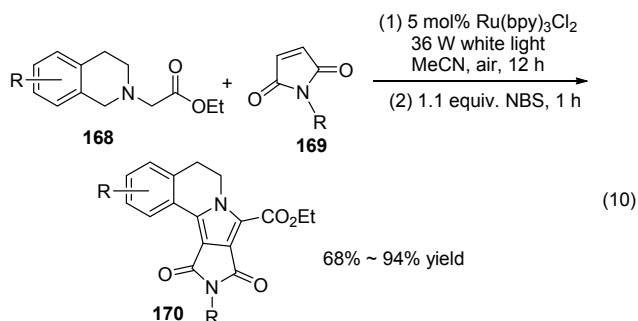


最近, Meggers 等^[48]发现三氟甲酰基咪唑 **164** 和 *N*-甲基二苯胺能够在可见光催化剂 **165** 催化下发生立体选择性 C—C 自由基-自由基偶联反应得到 α -三氟甲基取代叔醇 **166** (Eq. 9). 八面体铱络合物 **165** 在发生乙腈配体交换后能够保持金属 Ir 不对称中心的稳定性^[49]. 底物 **164** 被还原后产生的 α -羟基碳自由基作为二齿配体交换掉 **165** 中的两个乙腈取代, 得到立体构型保持的自由基络合物 **167**. 氨基碳自由基从背面进攻自由基 **167** 羰基碳原子受阻从而得到立体专一性的反应产物.



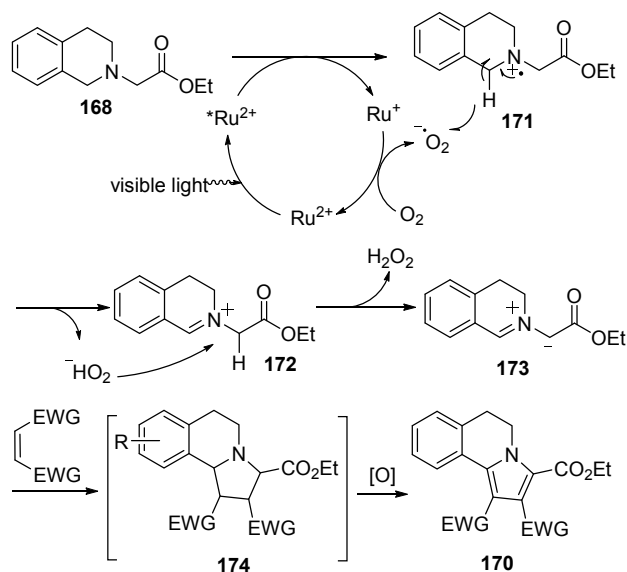
4 可见光诱导 α -叔氨基羰基化合物参与的环加成反应

α -氨基羰基单元是许多天然产物和生物分子的重要结构组成部分, 过度金属催化 α -氨基羰基化合物 α 位 C—H 官能团已经取得了很大的进展^[50]. 近年来, 光氧化催化为 α -氨基酸衍生物 C—H 官能团化提供了新的手段, 如可见光诱导的 α -氨基酸氧化脱羧、 α 位碳原子氧化^[51]、芳基化^[52]、烷基化^[41]等. 常见的 α -氨基酸衍生物有游离的 NH 基团容易导致一些竞争性副反应的发生. 2011 年, 肖文精课题组^[53]发现了一种可见光诱导 α -氨基羰基化合物 168 与缺电子烯烃 169 的环加成反应/氧化芳构化反应, 得到目标产物为吡咯并异喹啉杂环化合物 170 (Eq. 10). 底物叔胺 168 是一种包括四氢异喹啉结构单元的 α -氨基酸乙酯衍生物. 作者对反应的机理进行了推测 (Scheme 30): 底物 168 猝灭光催化剂循环中氧化态 $^*\text{Ru}^{2+}$ 得到胺自由基正离子 171 和还原态光催化剂 Ru^+ . 分子氧将还原态光催化剂 Ru^+ 氧化为基态 Ru^{2+} 得到超氧阴离子. 171 与超氧阴离子发生氢原子转移, 转化为亚胺正离子 172. 亚胺正离子 172 进一步去质子化得到 1,3-偶极体 173. 缺电子烯烃与 173 环加成然后氧化芳构化得到目标产物 170.



5 总结与展望

综上所述, 光氧化还原催化为实现叔胺氧化官能团



图式 30 基于光催化氧化/环加成/芳构化反应序列合成化合物 173

Scheme 30 Synthesis of 173 based on photocatalytic oxidation/cycloaddition/aromatization sequence

化提供了诸多便利. 叔胺在可见光诱导下通过单电子转移产生的活性中间体能够参与多种类型的化学反应, 而且反应条件温和, 符合绿色化学需求. 但是从目前来看, 由于受到叔胺底物范围的限制, 将光氧化还原催化应用于叔胺类天然产物或药物分子合成的实例并不多见. 基于光氧化还原催化的双重催化模型的建立将有利于发现结构类型更加丰富的叔胺底物. 此外, 叔胺参与的自由基串联反应也是具有挑战的研究方向之一. 随着研究者对光催化机理认识的深入和各种新型光催化剂的应用, 将可见光促进的光氧化还原催化应用于未来工业化生产过程这一关键问题将会逐步得到解决, 可见光促进的叔胺 C—H 官能团化反应将在天然产物和药物分子的合成中得到更加广泛的应用.

References

- [1] (a) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2044.
- (b) Morris, S. A.; Wang, J.; Zhang, N. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1957.
- (c) Wei, G.; Basheer, C.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3801.
- (d) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474.
- (e) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355.
- (f) Hari, D. P.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688.
- (g) Douglas, J. J.; Nguyen, J. D.; Cole, K. P.; Stephenson C. R. J. *Aldrichim. Acta* **2014**, *47*, 15.
- (h) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; McMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- (i) Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828.
- (j) Zuo, X.; Wu, W.; Su, W. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1298 (in

- Chinese).
- (左璇, 吴文亮, 苏伟平, 化学学报, **2015**, 73, 1298.)
- (k) Sun, X.; Yu, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 239 (in Chinese). (孙晓阳, 俞寿云, 有机化学, **2016**, 36, 239.)
- (l) Tan, R.; Xiao, W. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 85 (in Chinese). (谭芬, 肖文精, 化学学报, **2015**, 73, 85.)
- [2] (a) Zenk, M. H. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2023.
(b) Hagel, J. M.; Facchini, P. J. *Plant Cell Physiol.* **2013**, 54, 647.
- [3] (a) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. M.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1255.
(b) van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4953.
- [4] (a) Tang, Q.; Liu, X.; Liu, S.; Xie, H.; Liu, W.; Zeng, J.; Cheng, P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 89009.
(b) Schnermann, M. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 9576.
(c) Pratsch, G.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2015**, 82, 6025.
(d) Tucker, J. W.; Nguyen, J. D.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Chem. Commun.* **2010**, 46, 4985.
- [5] Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2012**, 14, 94.
- [6] Condie, A. G.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1464.
- [7] Rueping, M.; Zhua, S.; Koenigs, R. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12709.
- [8] Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Poschary, K.; Fabry, D. C.; Leonori, D.; Vila, C. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 5170.
- [9] Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8679.
- [10] Rueping, M.; Vila, C.; Bootwicha, T. *ACS Catal.* **2013**, 3, 1676.
- [11] Pan, Y.; Wang, S.; Kee, C. W.; Dubuisson, E.; Yang, Y.; Loh, K. P.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2011**, 13, 3341.
- [12] Feng, Z.-J.; Xuan, J.; Xia, X.-D.; Ding, W.; Guo, W.; Chen, J.-R.; Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2037.
- [13] Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Mao, Z.-W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4232.
- [14] DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8094.
- [15] Bergonzini, G.; Schindler, C. S.; Wallentin C.-J.; Jacobsen, E. N.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 112.
- [16] Cai, S.; Zhao, X.; Wang, X.; Liu, Q.; Li, Z.; Wang, D. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8050.
- [17] Zhao, Y.; Cai, S.; Li, J.; Wang, D. Z. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8129.
- [18] Li, X.; Gu, X.; Li, Y.; Li, P. *ACS Catal.* **2014**, 4, 1897.
- [19] Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10270.
- [20] Xuan, J.; Cheng, Y.; An, J.; Lu, L.-Q.; Zhang, X.-X.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8337.
- [21] Orgren, L. R.; Maverick, E. E.; Marvin, C. J. *Org. Chem.* **2015**, 80, 12635.
- [22] Bertrand, S.; Hoffmann, N.; Pete, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2227.
- [23] Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3338.
- [24] Zhou, H.; Lu, P.; Gu, X.; Li, P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5646.
- [25] Dai, X.; Cheng, D.; Guan, B.; Mao, W.; Xu, X.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7212.
- [26] Dai, X.; Mao, R.; Guan, B.; Xu, X.; Li, X. *RSC Adv.* **2015**, 5, 55290.
- [27] Noble, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11602.
- [28] Kohls, P.; Jadhav, D.; Pandey, G.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2012**, 14, 672.
- [29] Liu, X.; Ye, X.; Bures, F.; Liu, H.; Jiang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 11443.
- [30] Zhu, S.; Das, A.; Bui, L.; Zhou, H.; Curran, D. P.; Rueping, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1823.
- [31] Zhang, P.; Xiao, T.; Xiong, S.; Dong, X.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3267.
- [32] Singh, A.; Arora, A.; Weaver, J. D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5390.
- [33] Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4173.
- [34] Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11631.
- [35] Terrett, J. A.; Clift, M. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6858.
- [36] Zou, Y.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 11701.
- [37] Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, 339, 1593.
- [38] Petronijevic, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18323.
- [39] Jeffrey, J. L.; Petronijevic, F. R. MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8404.
- [40] Fava, E.; Millet, A.; Nakajima, M.; Loescher, S.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6776.
- [41] Ding, W.; Lu, L.-Q.; Liu, J.; Liu, D.; Song, H.-T.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7237.
- [42] Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10035.
- [43] Xuan, J.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Deng, Q.-H.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1625.
- [44] Feng, Z.; Zeng, T.; Xuan, J.; Liu, Y.; Lu, L.; Xiao, W.-J. *Sci. China Chem.* **2016**, 59, 171.
- [45] Liu, Z.; Huang, Y.; Xie, H.; Liu, W.; Zeng, J.; Cheng, P. *RSC Adv.* **2016**, 6, 50500.
- [46] Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Kizu, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13768.
- [47] Kizu, T.; Uraguchi, D.; Ooi, T. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6953.
- [48] Wang, C.; Qin, J.; Shen, X.; Riedel, R.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 685.
- [49] Amador, A. G.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2304.
- [50] (a) Zhao, L.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7075.
(b) Wu, J.-C.; Song, R.-J.; Wang, Z.-G.; Huang, X.-C.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 3453.
(c) Huo, C.; Yuan, Y.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13544.
(d) Peng, H.; Yu, J.-T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9847.
(e) Zhu, Z.-Q.; Bai, P.; Huang, Z.-Z. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4881.
- [51] Liu, W.; Liu, S.; Xie, H.; Qing, Z.; Zeng, J. Cheng, P. *RSC Adv.* **2015**, 5, 17383.
- [52] Zhu, S.; Rueping, M.; *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11960.
- [53] Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Fu, L.; Chang, N.-J.; Rong, J.; Chen, J.-R. Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7171.

(Li, L.)