亮点介绍

(杂)芳烃 C-H 键的电化学氧化胺化的新进展

曾程初*

北京工业大学生命科学与生物工程学院, 北京 100124

*通讯作者, E-mail: zengcc@bjut.edu.cn

收稿日期: 2018-09-03; 接受日期: 2018-09-04; 网络版发表日期: 2018-09-21

(杂)芳烃 C-H 键的氧化胺化形成新的 C-N 键在有机化学、药物化学以及材料科学中具有重要的意义. 该反应通常在化学计量氧化剂的作用下, 通过金属催化氧化来实现. 化学计量氧化剂的使用, 将不可避免地产生大量的废物, 也可能引起产物的过氧化, 导致发生其他副反应, 产率降低.

电化学方法通过对有机分子施加一定的电场力, 使其选择性地与电极间发生电子的得失, 从而实现有机分子的还原和氧化. 有机电合成由于采用电子作为反应试剂, 避免了化学氧化还原剂的使用, 因而是一种环境友好的有机合成方法^[1].

从原理上说, 芳烃 C-H 的直接电化学氧化胺化可以经由含氮化合物对电氧化形成的芳烃阳离子自由基的原位亲核加成来实现. 然而, 由于芳环被胺基取代后生成的胺基化产物的氧化电位比对应的芳烃原料的氧化电位更低, 胺基化产物更易在电极表面氧化, 常常得不到产物或者电流效率极低, 因此, (杂)芳烃 C-H 的直接电化学氧化胺化面临着巨大的挑战. 针对此问题, 2013 年日本京都大学的 Yoshida 等^[2]将芳烃阳离子自由基的产生与胺基化产物的形成分解为电反应和化学转化两个过程: 先在过量吡啶存在下的双室电解槽中进行芳烃的电化学氧化, 这样阳离子自由基一经形成即被吡啶捕获, 形成稳定的吡啶盐中间体. 由于该吡啶盐带正电且氧化电位高, 过氧化得以抑制. 接着, 在哌啶的作用下, 吡啶盐中间体开环裂解, 得到取代苯胺(图 1). 该方法可以有效

地使芳环 C-H 转化为 C-NH₂. 遗憾的是该方法的底物范围有限, 仅适用于苯甲醚等富电子的芳烃, 同时 NH₂ 的引入缺少位置选择性, 有时会得到位置异构体.

最近, 上海有机所的梅天胜课题组^[3]将金属催化的 C-H 键官能团化和电氧化相结合, 实现了铜催化的(杂)芳烃与仲胺间的电化学 C(sp²)-H 胺化反应. 其基本思路是利用 Cu(III)来进行芳环 C-H 的氧化胺化, 同时在电催化剂 Med_{red} 的存在下, 间接电氧化实现 Cu(III)的再生(图 2).

为此, 选择 *N*-苯基吡啶甲酰胺和哌啶的氧化偶联为模型反应, 以 *n*-Bu₄NI (50 mol%)和 Cu(OTf)₂ (10 mol%)为电催化剂, 在单室电解槽中室温下恒电流电解(3 mA), 可以得到分离产率为 86%的目标产物 **3a**. 控制实验的结果表明, 催化剂(*n*-Bu₄NI、Cu(OTf)₂)、碱(KOPiv)和电流是必不可少的. 该方法具有很好的

图 1 富电子芳烃的电化学氧化胺化^[2]

Scheme 1 Electrochemically oxidative amination of electron-rich arenes [2].

引用格式: Zeng C. New advances in the C-H amination of (hetero)arenes via electrochemical oxidation. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 215–217, doi: 10.1360/N032018-00202

图2 芳烃电化学碳-氢键胺化的双催化剂^[3]

Scheme 2 Dual catalysts for the electrochemical C-H amination of arenes [3].

官能团耐受性, 苯环上不仅可以是供电子的烷基、烷氧基、硫醚等, 也可是缺电子的卤素、 CF_3 、酯基等, 甚至羟甲基或碘等分别易于发生电氧化和电还原的基团也适用. 更重要的是, 吡啶、喹啉环等在合成化学和生物活性中具有重要应用的杂环也可发生胺基化反应, 且选择性地氮杂环氮原子的邻位发生(图3). 遗憾的是氮亲核试剂的范围受限, 只适用于环状仲胺, 而链状仲胺或伯胺未能与 *N*-苯基吡啶甲酰胺发生氧化胺化反应.

该工作对有机电合成工作者来说具有非常重要的参考价值. 以下从电化学合成的角度谈谈我的认识.

首先, 该反应首次实现了铜催化的(杂)芳烃与仲胺间的电化学 C_{sp^2} -H 键的胺化. 2017 年以来, 金属催化的 C-H 键官能团化和电化学氧化的结合受到关注, 如梅天胜、Ackermann、雷爱文以及徐海超等教授都分别报道了他们在此领域内的工作, 而且 Ackermann 等^[4]和雷爱文教授最近也实现了 Co 催化的 C-H 键官能团化, 但金属催化的电化学 C-H 键的官能团化主要涉及 Pd、Ru 和 Rh 等贵金属, 且反应常在双室电解槽中进行. 此外, 现有报道的例子中过渡金属催化剂的再生主要是通过直接电氧化实现的. 本文采用便宜易得的碘离子为电催化剂, 通过间接电氧化实现 Cu(III) 的再生. 这就意味着也可能使用其他廉价金属, 通过电化学手段产生丰富的可变价态来进行 C-H 键的官能团化. 这不仅使金属催化的 C-H 键的官能团化中金属催化剂的种类得到拓展, 也使电有机合成的技术得到更广泛的应用.

图3 铜催化芳烃的电化学碳-氢键胺化

Scheme 3 Copper-catalyzed electrochemical C-H amination of arenes.

其次, 该文在电合成方法选择的思路方面将给读者以启示. 金属离子催化的电有机合成面临两方面的问题. 一是阳极氧化形成的高氧化态金属离子极易在阴极被还原, 且氧化电位越高越易还原, 这就要求电解反应在双室电解槽中进行; 二是组成氧化还原电对的金属离子必须有一定的化学稳定性, 这一般通过外加配体形成配合物来稳定. 该文中巧妙地通过 *N*-苯基吡啶甲酰胺与铜离子的络合作用, 一方面稳定了铜离子, 同时, 配合物的形成调控并降低了该电对的氧化还原电位, 从而使 Cu(II) 可在更低的电位下被氧化. 例如, Cu(II) 氧化为 Cu(III) 的起始电位为 2.42 V (vs. Ag/AgCl). 当 Cu(II) 与底物 *N*-芳基吡啶甲酰胺形成配合物时, 中心 Cu(II) 离子的起始电位负移到 1.75 V, 同时在吗啉的存在下, 能够进一步降低到 1.51 V. 此起始电位值比底物 *N*-芳基吡啶甲酰胺 (2.06 V) 和吗啉 (1.61 V) 在相同条件下的起始电位值更低, 由此保证了电解发生时, 是中心 Cu(II) 离子, 而不是芳基吡啶甲酰胺和吗啉被氧化. 尽管如此, 该配合物中心离子 Cu(II) 的电位也与对应的产物 **3a** 的电位接近, 甚至略高 (1.51 V vs. 1.44 V). 因此, 当控制在配合物中心离子 Cu(II) 的氧化电位处进行电解时, 将不可避免地会导致产物的过氧化分解. 针对此问题, 作者加入另一电位更低的 *n*-Bu₄NI 为电催化剂. 碘离子为单原子离子不会分解, 而且与常见的有机电催化剂相比 (四甲基哌啶氮氧化物 (TEMPO)、2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌 (DDQ)、醌、三芳胺和三芳基咪唑等), 在溶液中的扩散速率和阳极间的非均相电子转移速率大、过电位小, 从而使其与阳极间的非均相电子转移不再是决速步骤. 在电化学反应中, 卤素离子为电催化剂时一般是通过内层电子转移 (inner sphere electron transfer) 机制来发挥作用, 此时虽然碘离子和配合物中心 Cu(II) 的电位相差较大 (0.9 V vs. 1.51 V), 两者间的电子转移仍然可以发生, 从而使得 Cu(II) 被阳极氧化原位生成的活化态碘氧化为 Cu(III) 成为可能.

此外, 该文采用循环伏安法 (CV) 和控制电位电解库仑法研究反应的机理和分析实验结果很有特色. 本文采用反应动力学实验、动力学同位素效应、自由基抑制实验以及电分析方法对反应机理进行了深入细致的研究, 表明该反应很可能经历单电子转移过程. 采用循环伏安法首先测量了两种反应底物 (*N*-苯基吡啶甲酰胺和哌啶)、两种催化剂 (铜离子和碘离子)

和相应产物的氧化电位,特别是起始电位值.接着分析了 Cu(II)分别与两种反应底物形成配合物后起始电位的变化,由此表明,配合物的形成可以降低 Cu(II)的氧化电位,同时说明起作用的是 Cu(III).在此基础上,采用循环伏安法分析了碘离子与 Cu(II)间的均相电子转移的可能性.催化电流的出现进一步说明碘离子可以作为电催化剂实现 Cu(III)的再生.为了比较直接电解与间接电解的不同,作者又进行了控制电位电解实验.当控制电位在 1.3 V 电解时,由于没达到 Cu(II)的放电电位,阳极与配合物间的电子转移不能发生,也就检测不到产物 **3a** 的形成;当分别控制电位在 1.4 和 2.0 V 电解时,**3a** 的产率也比较低,只有 20%和 53%.其主要原因就是在接近或高于产物氧化电位时电解,产物会不可避免地发生部分氧化分解.与此相反,在相同条件下,以 *n*-Bu₄NI 为电催化剂时,只需控制在 0.8 V 时电解,**3a** 的产率可达到 78%.这一结果表明,间接电解可以在更低电位下

获得更好的化学产率.需要指出的是,该工作在进行电分析时,只比较了起始电位的不同,如果也能够关注其对应的电流值的变化将使该分析结果更严谨.同时,如果能够采用化学方法制备相关配合物并研究其电化学性质将有助于加深对机理的认识.

总之,梅天胜课题组实现了首例铜催化的电氧化促进的芳烃碳氢键胺化反应.该反应在室温条件下进行,不需要使用带有隔膜的电解池,因而为芳胺的合成提供了高效、经济、环境友好的途径.此外,该方法虽然使用昂贵的铂电极,根据在以卤素离子为媒介的电化学氧化方面的经验,以便宜且易于加工的其他电极材料代替铂是可能的.而通过电化学工程的手段又可能进一步减少 *n*-Bu₄NI 的用量.如果能够解决这两个问题,考虑到该方法采用适合于工业化生产的恒电流电解技术和无隔膜电解槽,又不需外加导电盐等特点,相信该方法将为芳胺的电化学工业生产奠定坚实的基础.

参考文献

- 1 Lund H, Hammerich O. *Organic Electrochemistry*. 4th ed. Marcel: Dekker, Inc., 2001
- 2 Morofuji T, Shimizu A, Yoshida J-I. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 5000–5003
- 3 Yang Q-L, Wang X-Y, Lu J-Y, Zhang L-P, Fang P, Mei T-S. *J Am Chem Soc*, 2018, doi: 10.1021/jacs.8b07380
- 4 For a review, see: Sauermann N, Meyer T H, Qiu Y, Ackermann L. *ACS Catal*, 2018, 8: 7086–7103