



可见光氧化还原催化制备 β -硝基酮

曹浩颖, 马姗姗, 姚依林, 冯艳红, 郭雅雯, 焦鹏*

北京师范大学化学学院, 北京 100875

* 联系人, E-mail: pjiao@bnu.edu.cn

2021-12-19 收稿, 2022-01-22 修回, 2022-02-22 接受, 2022-02-24 网络版发表

国家自然科学基金(21875023)资助

摘要 β -胺基酮在天然产物和药物合成方面具有极其重要的价值。Mannich反应是合成 β -胺基酮的重要方法, 但仍然存在局限性: 无法合成 $-\text{NH}_2$ 未被修饰的 β -氨基酮或 $-\text{NH}_2$ 连在 β -季碳上的酮。本文利用可见光诱导的氧化还原催化, 由烯醇三甲基硅醚与偕溴代硝基烃在温和条件下制备各种 β -硝基酮, 包括硝基连在 β -季碳上的酮。这些结构新颖的 β -硝基酮很容易转化为 β - NH_2 酮、1,3-氨基醇、 α,β -不饱和酮、 β -氰基酮和 γ -硝基酮。

关键词 可见光催化, β -硝基酮, 烯醇硅醚, 偕溴代硝基烃, α -硝基自由基

β -胺基酮和1,3-氨基醇是重要的化合物, 广泛存在于自然界中, 在天然产物和药物中很容易发现。图1(a)展示了含有 β -胺基酮或1,3-氨基醇结构单元的几种药物。Mannich反应之所以在很大程度上得到了发展, 是因为它可以有效地将羰基化合物与胺类化合物结合, 生成 β -胺基酮, 这些 β -胺基酮很容易被转化为有价值的1,3-胺基醇或 β -氨基酸^[1-6]。尽管Mannich反应可用来合成类型广泛的 β -胺基酮, 但这些 β -胺基酮的结构仍然存在一些局限性。例如, 所得到的胺类化合物通常在氮原子上有一或两个取代基; 反应需要使用能形成稳定的亚胺化合物的甲醛或特殊类型的醛(芳香醛或乙醛酸酯), 参与反应的亚胺化合物在氮原子 α -碳上至少有一个H原子。因此, 通过经典Mannich反应获得的通常是在 β -仲碳或 β -叔碳原子上连有 N -保护的胺基酮(图1(b))。高效制备易修饰的 β -氨基酮或在季碳上连有 β -氨基的酮, 仍然具有挑战性。制备 β -硝基酮可以解决这个挑战性问题(图1(c))。这是由于硝基很容易被还原为未修饰的氨基。此外, 在仲碳或叔碳原子上连有 β -硝基的酮, 通过把酮羰基还原为羟基, 可进一步转化为硝基环丙

烷, 并进一步转化为环丙胺。图1(d)展示了含有反式2-苯基环丙胺结构的药物。

迄今为止, β -硝基酮主要通过两种方法来合成^[7,8]: (1) 亚硝酸与 α,β -不饱和酮的Michael加成(Miyakoshi法); (2) 溴代或碘代烃与亚硝酸银或亚硝酸钠的亲核取代反应。利用这两种方法, 通常只有伯烷基硝基化合物能以较高收率来制备。卤代烃与亚硝酸盐的取代反应, 通常使用 AgNO_2 作为硝基源, 成本较高。另外, 由于亚硝酸根是两性离子, 取代反应中会竞争性地形成亚硝酸酯产物, 导致硝基烃产率较低, 分离纯化十分困难。此外, Watson课题组^[9]报道了铜催化下硝基烃与 α -溴代羰基化合物的偶联反应来制备 β -硝基酮。

基于前述 β -胺基酮类化合物的重要价值以及 β -胺基酮、 β -硝基酮制备方法的现状, 探索出一种通用的温和条件下制备含有各种取代基的 β -硝基酮的方法十分必要。近年来, 可见光(波长 $>400\text{ nm}$)氧化还原催化获得长足发展。由MacMillan课题组^[10,11]、Stephenson课题组^[12,13]、Yoon课题组^[14]和Nicewicz课题组^[15]率先发

引用格式: 曹浩颖, 马姗姗, 姚依林, 等. 可见光氧化还原催化制备 β -硝基酮. 科学通报, 2022, 67: 2413–2422

Cao H Y, Ma S S, Yao Y L, et al. Synthesis of β -nitro ketone by visible light photoredox catalysis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2022, 67: 2413–2422, doi: 10.1360/TB-2021-1327

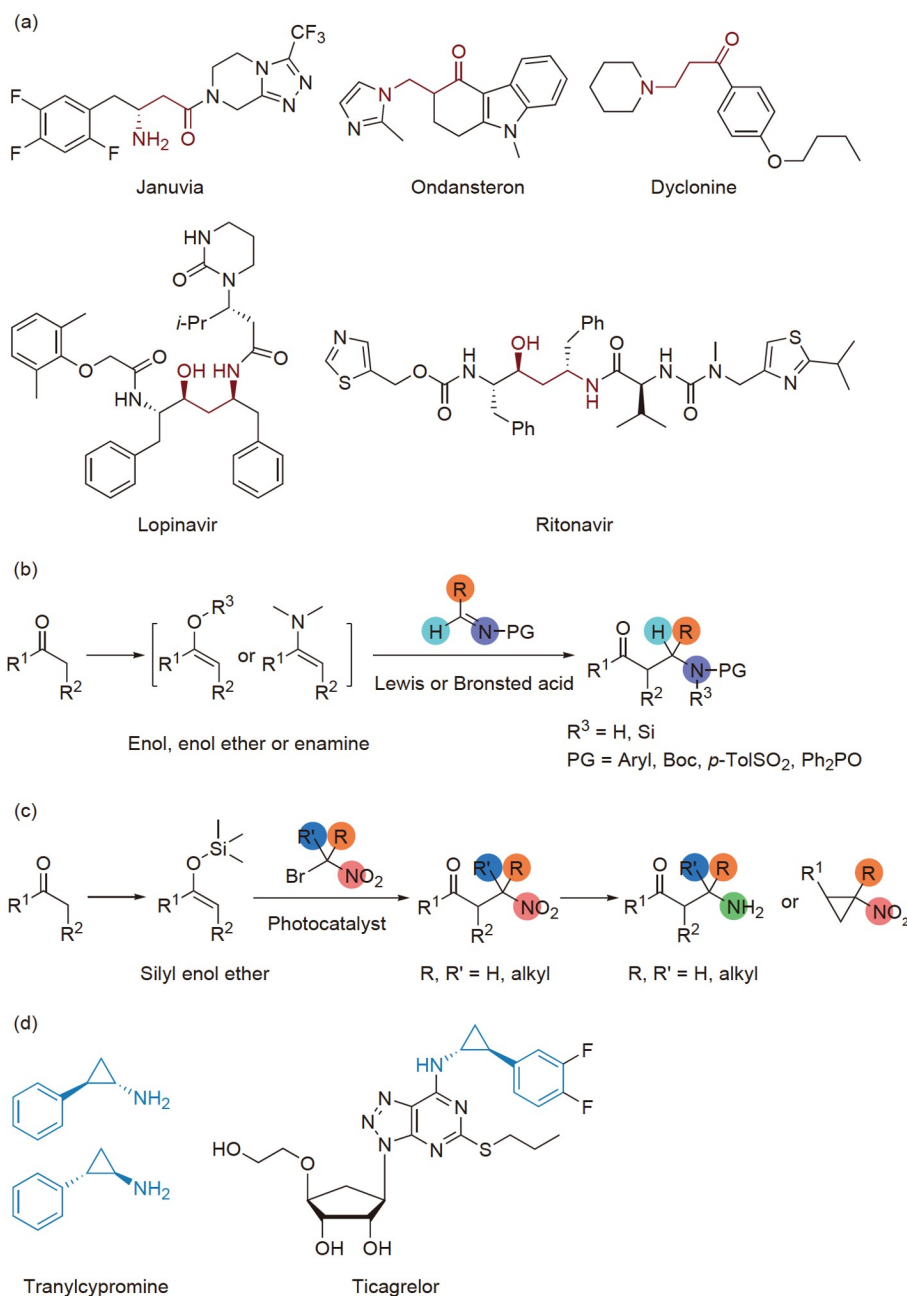


图1 β -胺基酮以及 β -硝基酮的应用和制备. (a) 含有 β -胺基酮和1,3-氨基醇结构的药物分子. (b) 经典的Mannich反应生成 N -保护的 β -胺基酮. PG: 保护基团. (c) 制备 β -硝基或 β -氨基位于季碳上的酮的新方法. (d) 反式2-苯基环丙胺药物

Figure 1 Application and preparation of β -amino and β -nitro ketones. (a) Selected examples of drugs possessing β -amino ketone or 1,3-amino alcohol moiety. (b) Classical Mannich reaction to generate N -protected β -amino ketone. PG: Protecting group. (c) Our new method to prepare ketone with β -nitro or β - NH_2 on quaternary carbon. (d) Drugs bearing *trans*-2-phenylcyclopropyl amine unit

展起来的新型反应,吸引了众多研究人员的关注^[16]. 我们设想: 由便宜易得且结构多样的酮与三甲基硅烷制备相应的烯醇硅醚, 这些烯醇硅醚无需柱层析或蒸馏, 在可见光照射的温和条件下, 借助于光氧化还原催化剂, 即可与偕卤代硝基烃发生偶联反应, 生成 β -硝基

酮(图1(c)). 之所以选择偕卤代硝基烃, 是因为它们是从酮肟制备硝基化合物的前体^[17~19], 而且仅有少量的偕卤代硝基烃的光催化反应被报道过^[20~22]. 这里, 温和的中性条件对于防止 β -硝基酮在热、碱或酸诱导下消除 HNO_2 而失去硝基是至关重要的.

1 实验

(i) 试剂与仪器. 除非另有说明, 本文所用溶剂和试剂均从商业来源获得, 不经过纯化即用于反应. 四氢呋喃(THF)、乙醚(Et₂O)和1,4-二氧六环经过CaH₂与LiAlH₄回流处理后在N₂下蒸馏. 甲苯、二氯甲烷和乙腈经过CaH₂回流处理后在N₂下蒸馏. 丙酮、乙酸乙酯、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、乙二醇二甲醚(DME)、三氯甲烷、硝基甲烷、硝基乙烷和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)用活化的4A分子筛干燥. 所有玻璃器皿用前在100°C充分干燥. 所有可见光诱导的催化反应都是在Schlenk管中N₂气氛下进行. 薄层色谱在硅胶板(硅胶厚度0.2~0.25 mm)上进行, 通过紫外灯(波长254 nm)显色. 快速柱层析在硅胶(青岛海洋, 200~300目)上进行. 用CDCl₃或DMSO-*d*₆作溶剂, 在JEOL ECZ 400或600 MHz核磁共振仪上获得¹H和¹³C NMR谱. 化学位移值(δ)以ppm(parts per million)为单位, 以四甲基硅(TMS)为内标(δ =0). 或者¹H NMR用未氘代的残留溶剂作内标(CHCl₃: δ =7.26, DMSO: δ =2.55), ¹³C NMR用氘代溶剂作内标(CDCl₃: δ =77.00, DMSO-*d*₆: δ =40.00). ¹⁹F NMR的化学位移以CFCl₃(δ =0)为外标. 红外光谱用液膜或固体薄膜法在Nicolet AVATAR 360 FT-IR光谱仪上获得. 在WRX-4(上海易测)显微熔点仪上测量熔点. 高分辨质谱在AB Sciex TripleTOF 5600+质谱仪上获得. 在Rigaku XtaLAB Synergy衍射仪(Cu K α 射线)进行X射线单晶衍射实验, 晶体温度为100 K. 用发光二极管(light emitting diode, LED)灯带缠绕成的灯筒(内径、高度均为10 cm)作为光照装置(图S1). 所用蓝光、绿光LED(发射波长见图S2、S3)灯带的长度为1.5 m, 每米灯带的功率为10 W.

(ii) 实验方法. 取一个完全干燥的Schlenk管, 抽真空充氮气3次. 在N₂保护下通过注射器加入烯醇硅醚(2.38 mmol)、偕溴代硝基烷(1.19 mmol)和无水乙腈(6.0 mL). 然后, 加入*fac*-Ir(ppy)₃(4 mg, 0.5%, 摩尔百分比). 反应混合物通过“冷冻-真空-解冻”法脱气, 然后在蓝光LED灯带(456 nm, 15 W, 距离反应管约3.0 cm)照射下搅拌. 通过台式小风扇将反应温度控制在约25°C(反应装置见图S4). 用薄层色谱对反应进行监测. 完成后(5 h), 旋转蒸发浓缩反应液. 粗产物通过快速硅胶柱层析(20:1~10:1, 石油醚/乙酸乙酯)纯化, 得到相应的 β -硝基酮目标产物.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

2.1.1 可见光催化剂的筛选

用市售1-苯基-1-三甲基硅氧基乙烯(**1a**)和2-溴-2-硝基丙烷(**2a**)的反应作为模型(图2), 设定**1a**和**2a**的摩尔比为1.5:1, 探索反应的较优条件. 首先, 用[Ru(bpy)₃]Cl₂·6H₂O(bpy=2,2'-联吡啶)(0.5%, 摩尔百分比)作为光催化剂, 用无水乙腈作为溶剂, 用蓝光LED灯带(456 nm, 15 W)作为光源, 验证我们设想反应的可行性. 反应结束后, 分离得到32%的**3aa**. 采用蓝光、绿光(516 nm)LED灯带作为光源, 对[Ru(bpy)₃]Cl₂·6H₂O、[Ru(bpy)₃]Cl₂、[Ru(bpy)₃](PF₆)₂、*fac*-Ir(ppy)₃(ppy=(2-(吡啶-2-基)苯基)、[Ir(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆(dtbbpy=4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶)、[Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆(dF(CF₃)ppy=3,5-二氟-2-(5-三氟甲基吡啶-2-基)苯基)、NaI/Ph₃P、中性曙红Y(Eosin Y neutral)、曙红Y二钠盐(Eosin Y disodium salt)进行了筛选(表1). 当使用0.5%(摩尔百分比)*fac*-Ir(ppy)₃时, 分离到**3aa**的

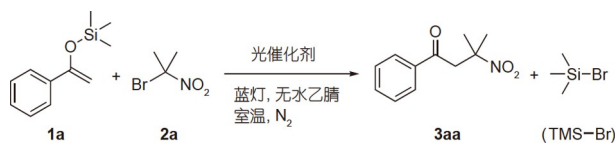


图2 模型反应: 烯醇硅醚**1a**与偕溴代硝基烷**2a**偶联

Figure 2 Model reaction: Coupling of silyl enol ether **1a** with *gem*-bromonitroalkane **2a**

表1 光催化剂的影响^{a)}

Table 1 Effect of photocatalyst

编号	光催化剂	可见光源	收率(%)
1	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ ·6H ₂ O	蓝光LED灯带(15 W)	32
2	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂		81
3	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂		78
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃		91
5	[Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆		71
6	[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)]PF ₆		痕量
7 ^{b)}	NaI/Ph ₃ P		18
8 ^{b)}	中性曙红Y	绿光LED灯带(15 W)	痕量
9 ^{b)}	曙红Y二钠盐		22

a) 除非另有说明, 所有反应在室温和6.0 mL CH₃CN中进行, 使用**1a**(1.5 eq, 1.78 mmol)、**2a**(1.19 mmol)和光催化剂(0.5%, 摩尔百分比)在LED灯带下照射下反应5 h, 收率为分离收率; b) 光催化剂的用量为10%(摩尔百分比)

收率高达91%。由此, 可确定 $fac\text{-Ir}(\text{ppy})_3$ 是最佳的光催化

2.1.2 溶剂的影响

设定1-苯基-1-三甲基硅氧基乙烯:2-溴-2-硝基丙烷的摩尔比为1.5:1, 用0.5%(摩尔百分比)*fac*-Ir(ppy)₃对溶剂进行了筛选。从表2可以看出, 当溶剂为1,4-二氧六环时, 没有得到预期的产物; 溶剂为丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷、三氯甲烷、THF、乙醚、DME、甲苯时, 收率较低; 溶剂为乙腈、DMSO、DMF、*N,N*-二甲基乙酰胺时, 收率明显提高; 乙腈作为溶剂时, 收率高于其他溶剂。因此, 本文选定乙腈作为该反应的最佳溶剂, 对反应物摩尔比进行了优化。令人高兴的是, 当1-苯基-1-三甲基硅氧基乙烯:2-溴-2-硝基丙烷的摩尔比为2:1时, 反应收率高达98%。至此, 我们确定了**1a**和**2a**的模型反应的最优条件: 在氮气保护下, 1-苯基-1-三甲基硅氧基乙烯:2-溴-2-硝基丙烷的摩尔比为2:1, 0.5%(摩尔百分比)*fac*-Ir(ppy)₃作为光催化剂, 无水乙腈作为溶剂, 蓝光LED灯带作为光源, 室温下反应5 h。

2.1.3 离去基团的影响

在确定好反应物摩尔比、溶剂、光催化剂的前提下, 进一步探索了烯醇硅醚和偕卤代硝基烃分子中离去基团对反应的影响(图3)。在其他条件相同的情况下, 把**1a**替换为苯乙酮的叔丁基二甲基硅基(TBS)或三异丙基硅基(TIPS)烯醇硅醚, 分别与**2a**反应, **3aa**的分离收率分别为64%和32%。这一结果表明, 烯醇硅醚分子中的三甲基硅基团对于高收率至关重要。

将不同卤素基团对偶联反应的影响进行了比较. 2-溴-2-硝基丙烷与**1a**反应生成**3aa**的收率比2-氯-2-硝基丙烷或2-碘-2-硝基丙烷高得多. 使用2-氟-2-硝基丙烷, 没有得到目标产物**3aa**, 而是产生了29%的2-羟基苯乙酮和13%的1,2-二苯甲酰基乙烷. 显然, 相比于氯代或碘代硝基化合物, 偕溴代硝基烃更适合该反应, 氟代硝基烃无法得到偶联产物.

2.2 偕溴代硝基化合物的适用范围

在优化的反应条件下,研究了1-苯基-1-三甲基硅氧基乙烯**1a**与不同的偕溴代硝基化合物**2**的反应,结果如图4(a)所示.为了研究不同偕溴代硝基化合物的影响,使用对称或不对称、环状或非环状、四级或三级溴代硝基化合物,它们都表现出良好的反应性,以良好至优秀的收率生成相应的产物.然而,从四氢吡喃酮衍

生的氯代硝基化合物**2h**, 与**1a**反应生成**3ah**的收率仅有44%。一方面是由于氯离子作为离去基团, 另一方面, 我们认为**2h**分子中的醚结构可能对偶联反应不利。2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇与丙酮的缩酮不能生成 β -硝基酮产物, 可能也是由于含有氧原子缩酮结构的不利影响。最简单的偕溴代硝基化合物: 溴代硝基甲烷**2o**是唯一一个二级偕溴代硝基化合物, 它可以顺利发生偶联反

表 2 溶剂和反应物摩尔比的影响^{a)}

Table 2 Effect of solvent and molar ratio of reactants

编号	1a:2a(摩尔比)	无水溶剂	收率(%)
1	1.5	CH ₃ CN	91
2		DMSO	84
3		DMF	85
4		DMA	71
5		丙酮	46
6		AcOEt	38
7		DME	35
8		THF	43
9		Et ₂ O	41
10		1,4-二氧六环	0
11		CH ₂ Cl ₂	36
12		CHCl ₃	36
13		甲苯	35
14	2.0		98
15	1.0	CH ₃ CN	35
16	0.5		36

a) 反应条件: 室温下, 在6.0 mL溶剂中加入**1a**(2.0–0.5 eq), **2a** (1.19 mmol)和 *fac*-Ir(ppy)₃(0.5%, 摩尔百分比), 用456 nm的 LED照射 5 h

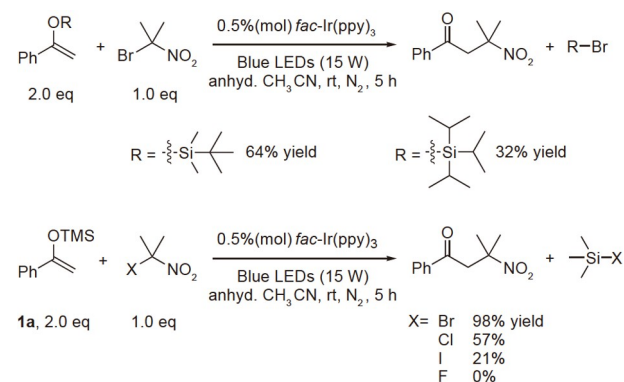


图 3 离去基团的影响
Figure 3 Effect of leaving group

应, 生成**3ao**的收率为77%。

2.3 烯醇三甲基硅醚的适用范围

首先, 研究了由不同的甲基酮制备的烯醇三甲基硅醚**1**与2-溴-2-硝基丙烷**2a**的反应(图4(b)). 为了研究电子效应和空间位阻对反应的影响, 使用在苯环的邻位、间位或对位具有吸电子基团或给电子基团的多种苯乙酮的烯醇硅醚(**1b~1z**)作为反应物. 为避免蒸馏或柱层析提纯的麻烦, 使用了相对于**2a**两倍摩尔数的烯

醇硅醚的粗产物进行反应. 结果表明, 苯环上含有取代基的烯醇硅醚比未取代的烯醇硅醚收率略低, 但都有很好的反应性. 苯环上连有强吸电子基团如2'-NO₂或4'-CH₃SO₂时, 相应产物**3wa**(38%)和**3za**(58%)的收率较低. 其他反应物均可获得>70%的收率. 对于典型的吸电子基团, 如-CN、-CF₃、-NO₂和-SO₂CH₃, 无论它们在苯环上的位置如何, 都会导致收率有所降低. 对位连有酯基似乎有利于提高产率(**3qa**). 2-乙酰吡啶(**1f'**)和3-乙酰吡啶(**1g'**)的烯醇硅醚, 都能以良好的收率生成β-硝

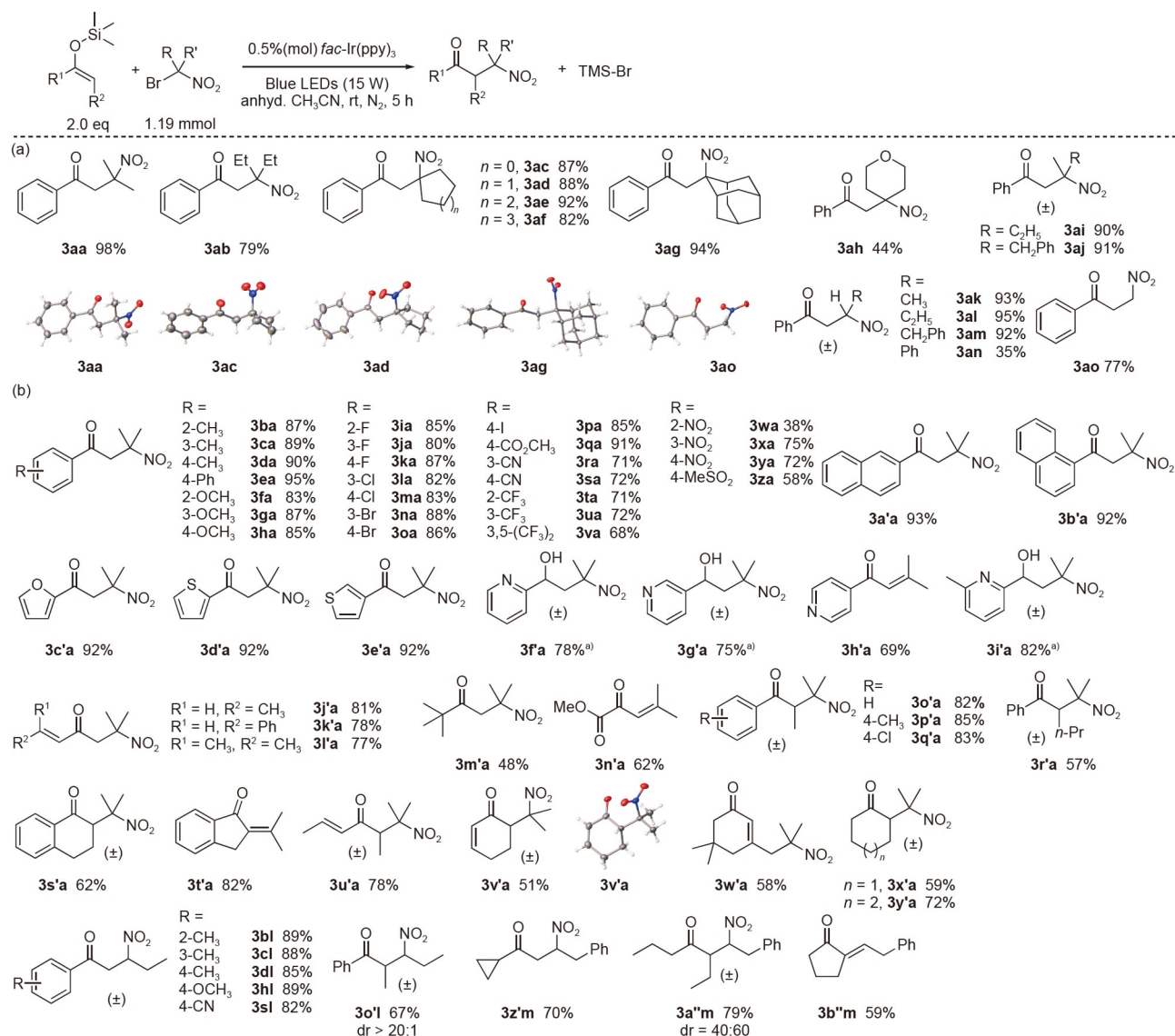


图4 烯醇三甲基硅醚与偕溴代硝基化合物的光催化偶联反应. (a) 偕溴代硝基化合物的范围; (b) 烯醇三甲基硅醚的适用范围. a) 偶联反应后, 加入NaBH₄(2.0 eq)和甲醇, 将羰基还原

Figure 4 Photocatalytic coupling reactions between TMS enol ethers and *gem*-bromonitroalkanes. (a) Scope of *gem*-bromonitroalkanes; (b) scope of TMS enol ethers. a) After the reaction was completed, NaBH₄ (2.0 eq) and CH₃OH were added to reduce the carbonyl group

基酮产物,但柱层析纯化时会发生消除 HNO_2 的反应。因此,用 NaBH_4 将这两个 β -硝基酮产物还原,分别以78%和75%的收率得到 $3\text{f}'\text{a}$ 和 $3\text{g}'\text{a}$ 。4-乙酰吡啶的烯醇硅醚($1\text{h}'$)在反应过程中就生成 α,β -不饱和酮 $3\text{h}'\text{a}$,收率为69%。我们还使用烯基、烷基或酯基甲基酮进行了反应。 $3\text{m}'\text{a}$ 的收率为48%。 $1\text{n}'$ 的反应,由于产物分子结构的因素会导致 HNO_2 消除,在反应过程中得到了 $3\text{n}'\text{a}$ (62%收率)。

接着,把反应拓展到甲基酮之外的酮的硅醚。苯丙酮($1\text{o}'\sim 1\text{q}'$)、苯戊酮($1\text{r}'$)的烯醇硅醚(具有 Z 构型)和1-萘满酮的烯醇硅醚($1\text{s}'$,具有 E 构型)与 2a 顺利反应,收率为57%~85%。1-茛酮的烯醇硅醚($1\text{t}'$)在反应过程中生成 α,β -不饱和酮 $3\text{t}'\text{a}$ 。本方法还适用于脂肪族 α,β -不饱和酮与简单环酮的烯醇硅醚,尽管这些烯醇硅醚得到的偶联反应产物($3\text{u}'\text{a}\sim 3\text{y}'\text{a}$)的收率通常较低。由异佛尔酮制备的1,5,5-三甲基-3-三甲基硅氧基-1,3-环己二烯($1\text{w}'$),以58%的收率生成 $3\text{w}'\text{a}$ 。我们认为, $1\text{w}'$ 中的 $\text{C}=\text{C}$ 从原来的环内迁移到了环外,实际是5,5-二甲基-3-亚甲基-1-三甲基硅氧基环己烯与 2a 进行反应。

除了 2a 之外,用1-溴-1-硝基丙烷(2l)、1-溴-1-硝基-2-苯基乙烷(2m)与不同类型的烯醇三甲基硅醚进行了偶联反应,均得到了良好的收率。4-庚酮($1\text{a}''$)的烯醇硅醚(E -和 Z -的混合物)生成40:60顺反比例的异构体混合物 $3\text{a}''\text{m}$,收率为79%。由于分子结构的因素导致 HNO_2 消除,环戊酮的烯醇硅醚 $1\text{b}''$ 在反应过程中得到了 $3\text{b}''\text{m}$ (59%收率)。

以下是偶联反应不成功酮的烯醇硅醚: α -氯代或 α -溴代苯乙酮、苄基苯基酮、异丁酰苯、5-甲氧基-2-萘酮、2-茛酮、四氢吡喃酮的烯醇三甲基硅醚或丙酮的烯醇叔丁基二甲基硅醚(图S5)。我们推测,这可能是由于电子因素或空间位阻的影响造成的。我们还尝试了醛或酯的烯醇硅醚(图S5)的偶联反应,但未获成功。这些烯醇硅醚包括庚醛、2-苯乙醛、环己烷甲醛、丙酸苄酯的烯醇三甲基硅醚以及乙酸甲酯的烯醇叔丁基二甲基硅醚。其中,丙酸苄酯的烯醇三甲基硅醚产生了 α -羰基自由基自身偶联的产物2,3-二甲基丁二酸二苄酯($\text{meso:dl}=1:1$),收率为63%。

2.4 偶联产物的转化

2.4.1 克级规模的反应

为了验证本文发现的新方法的实用性,在优化的

反应条件下,进行克级规模的实验如下:向20 mL无水乙腈中加入2.29 g 1a 、1.00 g 2a 和20 mg $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$,鼓入干燥的氮气以脱除氧气,用蓝光LED灯带照射反应液,室温下反应5 h(反应装置见图S4)。旋转蒸发浓缩反应液,粗产物柱层析后得到1.17 g 3-甲基-3-硝基-1-苯基-1-丁酮,收率为95%(图5)。

2.4.2 偶联产物的转化

研究了 β -硝基酮 3aa 在不同条件下的转化(图6)。在DBU的作用下, 3aa 脱去亚硝基,以91%的收率转化为 4a 。通过锌粉选择性地还原硝基, 3aa 转化为 β -氨基酮 4b 。用 NaBH_4 还原 3aa ,将羰基还原为羟基,得到 4c 。在Pd催化下常压氢化,硝基和羰基同时被还原, β -硝基酮 3aa 转化为1,3-氨基醇 4d 。 α,β -不饱和酮 4a 在Pd催化下常压氢化,转化为 4e 。在 BF_3 作用下与三甲基氰硅烷反应,转化为 β -氰基酮 4f 。Triton B催化下 4a 与硝基烃反应,生成 γ -硝基酮 4g 和 4h 。实验结果表明,该合成方法具备充足的实用性。

2.5 反应机理

为了解烯醇硅醚与偕溴代硝基烃偶联反应的机理,用 1a 和 2a 在无水乙腈中进行了控制实验。在环境光照射下、加入 $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ 或者不加光催化剂、蓝光照射

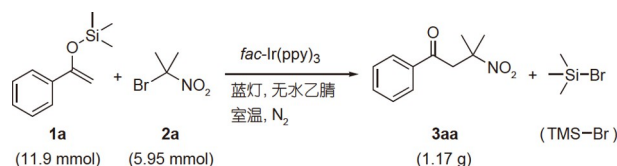


图5 克级规模反应
Figure 5 Gram-scale reaction

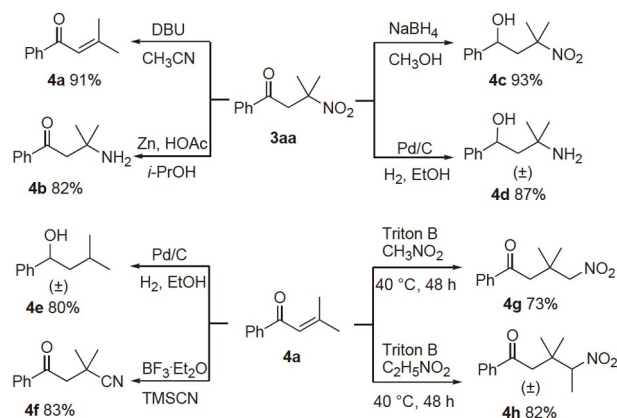


图6 偶联产物的转化
Figure 6 Conversions of coupling product

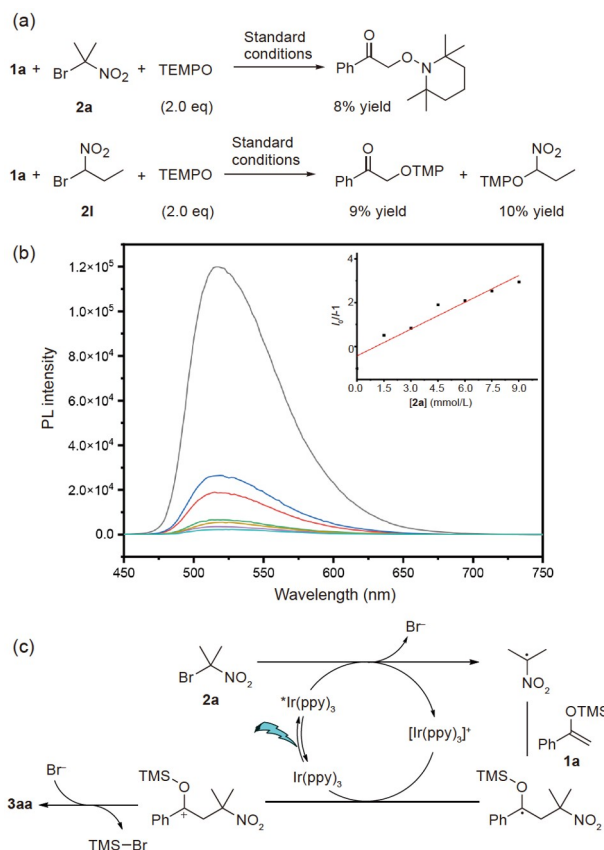


图 7 可见光催化偶联反应机理的研究. (a) 自由基捕获实验. TMP: 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基. (b) 298 K 时被不同浓度 **2a** (1.5→9.0 mmol/L) 猝灭的 *fac*-Ir(ppy)₃ 磷光光谱图和 Stern-Volmer 曲线 (插图). (c) **1a** 和 **2a** 偶联反应可能的机理

Figure 7 Studies on the reaction mechanism of visible light photocatalytic coupling reaction. (a) Radical-trapping experiments. TMP: 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl. (b) Phosphorescence spectra of *fac*-Ir(ppy)₃ (0.5 mmol/L in CH₃CN) quenched with varying concentrations of **2a** (1.5→9.0 mmol/L) and the Stern-Volmer plot (inset) at 298 K. (c) Proposed mechanism of coupling reaction between **1a** and **2a**

下, 都没有得到目标产物 **3aa**. 在冬季气温 5°C、天气晴朗的下午、太阳光照射下进行图 2 中的反应, 经过 3 h, **3aa** 的收率为 74%. 在标准反应条件下进行了自由基捕获实验 (图 7(a)). 在 **2a**、**2l** 分别与 **1a** 的光催化反应中, 加入与 **1a** 等摩尔数的 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基 (TEMPO). TEMPO 完全抑制了预期的偶联反应. TEMPO 与 1-硝基丙基自由基的偶联产物的分离收率约为 10%. TEMPO 与苯甲酰甲基自由基的偶联产物 α -((2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧基)苯乙酮的分离收率分别为 8% (**2a**) 和 9% (**2l**). 在室温空气中放置 3 周后, 它转化为四甲基哌啶苯甲酰甲酸盐, 其结构经单晶 XRD 分析得到了证实 (补充材料). 自由基捕获实验的结果表明,

体系中产生了苯甲酰甲基自由基和 1-硝基丙基自由基 (补充材料).

根据 *fac*-[Ir(ppy)₃]⁺ ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}})=+0.77 \text{ V vs. SCE}$) 的氧化还原电位^[23] 和 1-(三甲基硅氧基)环己烯 **1x'** ($E_{\text{ox}}=+0.92 \text{ V vs. SCE}$)^[24] 的氧化电位, 从 TMS 烯醇硅醚到 [Ir(ppy)₃]⁺ 的单电子转移 (single electron transfer, SET) 不太可能涉及. 基于氧化还原电位数据 ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}})=-1.73 \text{ V}^{[23]}$ vs. SCE (*fac*-Ir(ppy)₃), $E_{\text{red}}(\text{2a})=-0.82 \text{ V}^{[25,26]}$ vs. Ag/AgCl, $E_{\text{red}}(\text{2m})=-0.87 \text{ V}^{[20]}$ vs. SCE) 以及 **2a** 存在时 *fac*-Ir(ppy)₃ 的磷光猝灭光谱图和 Stern-Volmer 曲线 (图 7(b)), 我们提出了图 7(c) 中所示的可能反应路径. 作为引发步骤, 光激发的 *Ir(ppy)₃ 转移单电子给 **2a**, 产生 Br⁻ 和 2-硝基-2-丙基自由基^[19,20]. 2-硝基-2-丙基自由基很容易被富电子的 **1a** 快速捕获, 产生相应的 α -硅氧基自由基中间体, 该碳自由基中间体容易被 [Ir(ppy)₃]⁺ ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}})=+0.77 \text{ V}^{[23]}$ vs. SCE) 氧化, 产生碳正离子^[27,28]. TMS 基团以正离子形式离去, 与 Br⁻ 结合产生 TMS-Br. 随着 TMS-Br 的生成, 也得到了相应的偶联产物 **3aa**. 由于光激发态的还原能力不足, [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}})=-0.89 \text{ V}^{[29]}$ vs. SCE) 不能催化 **1a** 和 **2a** 之间的偶联反应. 本文提出的机理, 与之前光催化反应研究中提出的碳自由基对烯醇硅醚中碳碳双键加成的机理一致^[27,28,30,31].

室温下, 用 CD₃CN 作溶剂, 用 *fac*-Ir(ppy)₃ 作催化剂, 在蓝光 LED 照射下等摩尔的 **1a** 与 **2a** 在核磁样品管中进行反应. 经过 1 h, 反应液由浅黄色变暗. ¹H NMR 谱表明, 全部的 **1a** 和几乎全部的 **2a** 已经定量转化为 **3aa**, 伴随着生成三甲基溴硅烷 (图 8). 继续光照 4 h, 仅发生了三甲基溴硅烷部分水解为三甲基硅醇的反应. 这些实验结果表明, 本文发现的偶联反应是一个十分高效的过程.

3 结论

本研究开发了一种新方法, 用于从烷基芳基酮、烯基烷基酮或简单酮的烯醇三甲基硅醚和二级、三级或四级偕溴代硝基化合物制备 β -硝基酮. 反应通常在环境温度和可见光照射下 5 h 内完成. 该方法具有原料易得、操作简单、产物容易分离、普适性好等优点, 是一种合成 β -硝基酮、 β -NH₂ 酮、1,3-氨基醇、 α,β -不饱和酮、 β -氰基酮和 γ -硝基酮的高效、快捷的方法.

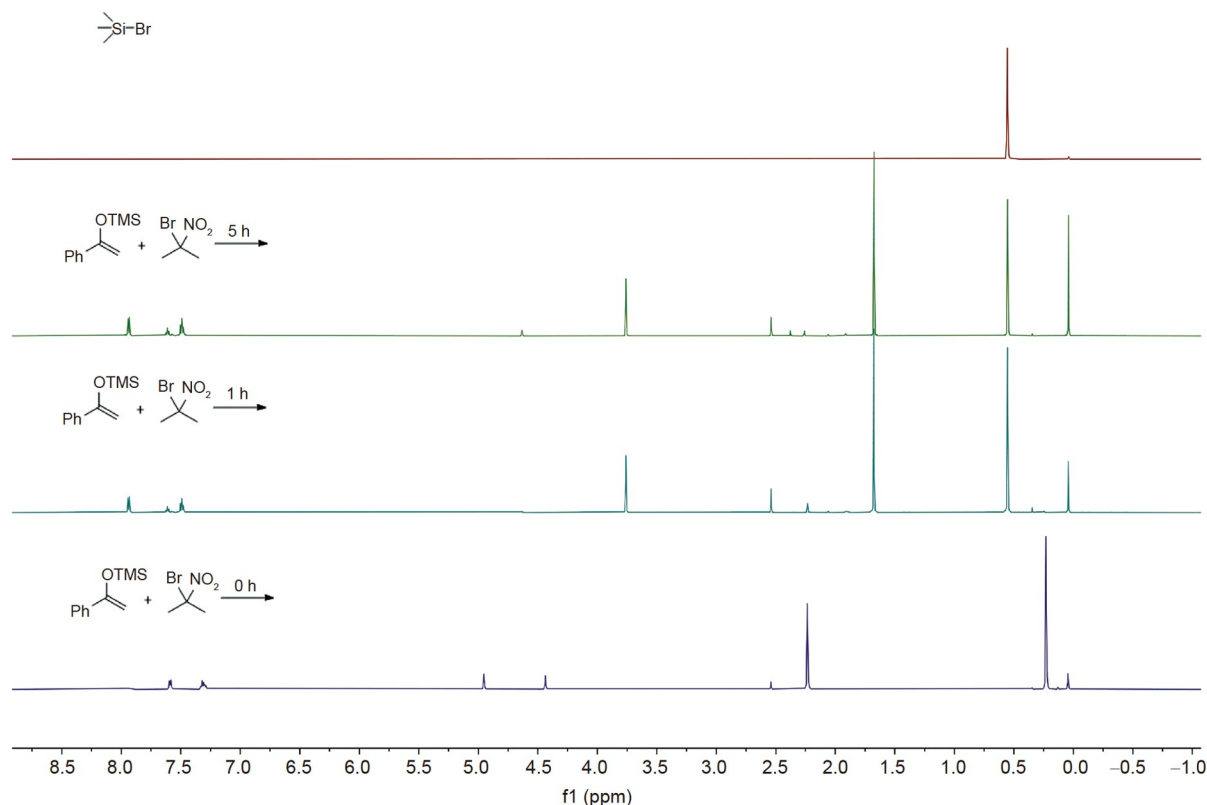


图 8 ^1H NMR 监测 **1a** 与 **2a** 的偶联反应

Figure 8 ^1H NMR monitoring the coupling reaction between **1a** and **2a**

致谢 感谢北京师范大学汪辉亮教授的帮助、北京师范大学张家新教授和乔晋萍教授在核磁和质谱方面给予的支持, 以及中国科学院化学研究所郝项教授帮助解析单晶结构。

参考文献

- Mannich C, Krösche W. Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 1912, 250: 647–667
- Kleinman E F. The bimolecular aliphatic Mannich and related reactions. In: Trost B M, Fleming I, eds. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon: Oxford, 1991. 893–951
- Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the Mannich reaction. *Angew Chem Int Edit*, 1998, 37: 1044–1070
- Kobayashi S, Ishitani H. Catalytic enantioselective addition to imines. *Chem Rev*, 1999, 99: 1069–1094
- Kobayashi S, Mori Y, Fossey J S, et al. Catalytic enantioselective formation of C–C bonds by addition to imines and hydrazones: A ten-year update. *Chem Rev*, 2011, 111: 2626–2704
- Akiyama T. The bimolecular and intramolecular Mannich and related reactions. In: Knochel P, ed. *Comprehensive Organic Synthesis*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2014. 629–681
- Gabrielli S, Palmieri A, Perosa A, et al. Eco-friendly synthesis of β -nitro ketones from conjugated enones: An important improvement of the Miyakoshi procedure. *Green Chem*, 2011, 13: 2026–2028
- Kunetsky R A, Dilman A D, Tsvaygboym K P, et al. A new strategy for the synthesis of γ -nitro alcohols from aliphatic nitro compounds. *Synthesis*, 2003, 2003: 1339–1346
- Gietter A A S, Gildner P G, Cinderella A P, et al. General route for preparing β -nitrocarbonyl compounds using copper thermal redox catalysis. *Org Lett*, 2014, 16: 3166–3169
- Prier C K, Rankic D A, MacMillan D W C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis.

- [Chem Rev](#), 2013, 113: 5322–5363
- 11 Shaw M H, Twilton J, MacMillan D W C. Photoredox catalysis in organic chemistry. [J Org Chem](#), 2016, 81: 6898–6926
 - 12 Narayanam J M R, Stephenson C R J. Visible light photoredox catalysis: Applications in organic synthesis. [Chem Soc Rev](#), 2011, 40: 102–113
 - 13 Kärkäs M D, Porco Jr J A, Stephenson C R J. Photochemical approaches to complex chemotypes: Applications in natural product synthesis. [Chem Rev](#), 2016, 116: 9683–9747
 - 14 Skubi K L, Blum T R, Yoon T P. Dual catalysis strategies in photochemical synthesis. [Chem Rev](#), 2016, 116: 10035–10074
 - 15 Romero N A, Nicewicz D A. Organic photoredox catalysis. [Chem Rev](#), 2016, 116: 10075–10166
 - 16 Cheng Y Y, Lei T, Su L, et al. Visible light irradiation of acyl oxime esters and styrenes efficiently constructs β -carbonyl imides by a scission and four-component reassembly process. [Org Lett](#), 2019, 21: 8789–8794
 - 17 Iffland D C, Criner G X. Preparation of nitro compounds from oximes. II. The improved synthesis of nitrocycloalkanes. [J Am Chem Soc](#), 1953, 75: 4047–4048
 - 18 Corey E J, Estreicher H. An effective and mild method for the conversion of oximes to secondary nitro compounds. [Tetrahedron Lett](#), 1980, 21: 1117–1120
 - 19 Park K K, Joung W K, Choi S Y. Viologen-mediated reductive transformations of gem-bromonitro compounds and α -nitro ketones by sodium dithionite. [Bull Korean Chem Soc](#), 1993, 14: 461–465
 - 20 Tsuchiya Y, Onai R, Uruguchi D, et al. Redox-regulated divergence in photocatalytic addition of α -nitro alkyl radicals to styrenes. [Chem Commun](#), 2020, 56: 11014–11017
 - 21 Fang X X, Wang P F, Yi W, et al. Visible-light-mediated oxidative coupling of vinylarenes with bromocarboxylates leading to γ -ketoesters. [J Org Chem](#), 2019, 84: 15677–15684
 - 22 Hirata G, Shimada T, Nishikata T. Organo-photoredox-catalyzed atom-transfer radical substitution of alkenes with α -carbonyl alkyl halides. [Org Lett](#), 2020, 22: 8952–8956
 - 23 Flamigni L, Barbieri A, Sabatini C, et al. Photochemistry and photophysics of coordination compounds: Iridium. In: Balzani V, Campagna S, eds. *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds II*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007. 143–203
 - 24 Strieth-Kalthoff F. Silylenolether als reduktive Quencher. In: Strieth-Kalthoff F, ed. *Neuartige Quencher für Photokatalytische Reaktionen*. Wiesbaden: Springer Fachmedien, 2019. 59–64
 - 25 Cho B R, Cho E J, Lee S J, et al. Electrochemical debromination of 1-aryl-1,2-dibromo-2-nitropropanes in dimethyl sulfoxide. [J Org Chem](#), 1995, 60: 2077–2081
 - 26 Bordwell F G, Clemens A H, Smith D E, et al. Reactions of carbanions with electron acceptors. [J Org Chem](#), 1985, 50: 1151–1156
 - 27 Zhao B, Shang R, Wang G Z, et al. Palladium-catalyzed dual ligand-enabled alkylation of silyl enol ether and enamide under irradiation: Scope, mechanism, and theoretical elucidation of hybrid alkyl Pd(I)-radical species. [ACS Catal](#), 2020, 10: 1334–1343
 - 28 Fu M C, Shang R, Zhao B, et al. Photocatalytic decarboxylative alkylations mediated by triphenylphosphine and sodium iodide. [Science](#), 2019, 363: 1429–1434
 - 29 Lowry M S, Goldsmith J I, Slinker J D, et al. Single-layer electroluminescent devices and photoinduced hydrogen production from an ionic iridium (III) complex. [Chem Mater](#), 2005, 17: 5712–5719
 - 30 Kong W, Yu C, An H, et al. Photoredox-catalyzed decarboxylative alkylation of silyl enol ethers to synthesize functionalized aryl alkyl ketones. [Org Lett](#), 2018, 20: 349–352
 - 31 Yu X Y, Chen J R, Wang P Z, et al. A visible-light-driven iminyl radical-mediated C–C single bond cleavage/radical addition cascade of oxime esters. [Angew Chem Int Edit](#), 2018, 57: 738–743

补充材料

图S1 光照装置

图S2 蓝光LED的发光光谱

图S3 绿光LED的发光光谱

图S4 光反应器图片

图S5 不发生偶联反应的烯醇硅醚

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责。

Summary for “可见光氧化还原催化制备 β -硝基酮”

Synthesis of β -nitro ketone by visible light photoredox catalysis

Haoying Cao, Shanshan Ma, Yilin Yao, Yanhong Feng, Yawen Guo & Peng Jiao^{*}

College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

^{*} Corresponding author, E-mail: pjiao@bnu.edu.cn

β -Amino ketones are invaluable for the synthesis of natural products and pharmaceutical agents. Mannich reaction is an important method for the synthesis of β -amino ketones, but still has some limits: It is inaccessible to a ketone bearing a nude β -NH₂ group or a β -quaternary carbon with nude -NH₂ group. Harnessing the power of visible light-induced photoredox catalysis, we prepared various β -nitro ketones, including those bearing a β -quaternary carbon, from geminal bromonitroalkanes and trimethylsilyl enol ethers under mild conditions, which were easily converted into β -amino ketones, 1,3-amino alcohols, α,β -unsaturated ketones, β -cyano ketones and γ -nitro ketones.

We prepared quaternary and tertiary *gem*-halonitroalkanes by halogenation of ketoximes and primary nitroalkanes, respectively, and prepared trimethylsilyl enol ethers by silylation of the enolates of various methyl and methylene ketones. Under blue light irradiation, these *gem*-halonitroalkanes reacted smoothly with the trimethylsilyl (TMS) enol ethers in the presence of 0.5% (mol/mol) *fac*-Ir(ppy)₃ at room temperature. Generally, the β -nitro ketones were obtained in moderate to high yields. In several cases, elimination of HNO₂ occurred to give the α,β -unsaturated ketones. The TMS or TBS enol ethers of α -halo, α -phenyl and α,α -dimethyl ketones, 5-methoxy-2-tetralone, 2-indanone, tetrahydro-4*H*-pyran-4-one, acetone, aldehydes and esters failed to give any coupling product. To demonstrate the practicability and versatility of our new synthetic method, a gram-scale coupling reaction was established and the β -nitro ketone was easily derivatized.

The reaction mechanism was studied carefully and elucidated clearly. Control experiments verified that both visible light and the photoredox catalyst were necessary for the coupling reaction to proceed. Radical-trapping experiments indicated that α -nitroalkyl radicals were possible intermediates. ¹H NMR monitoring the reaction between 2-bromo-2-nitropropane and 1-phenyl-1-trimethylsiloxyethylene clearly showed that trimethylsilyl bromide was the by-product. Stern-Volmer quenching analysis supported that electron transfer between *fac*-Ir(ppy)₃ and *gem*-bromonitroalkane should take place during the coupling reactions, and no such process was involved between *fac*-Ir(ppy)₃ and TMS enol ether. Based on the above facts, we proposed that α -nitro radical, generated by single-electron-transfer from *fac*-Ir(ppy)₃ to *gem*-bromonitroalkane, added to the C=C double bond of TMS enol ether resulting in an α -siloxy radical, which was then oxidized by photogenerated *fac*-[Ir(ppy)₃]⁺ to give a carbocation species. With the aid of Br⁻, liberation of TMS-Br was achieved to give the β -nitro ketone product.

visible light photocatalysis, β -nitro ketone, silyl enol ether, geminal bromonitroalkane, α -nitro radical

doi: [10.1360/TB-2021-1327](https://doi.org/10.1360/TB-2021-1327)