钯催化下 *N*-亚硝基导向的芳环上氨基邻位 C(sp²)-H 键的直接酰氧基化反应

高婷婷^①, 袁瑶^①, 刘平^{①②}, 孙培培^{①②③*}

① 南京师范大学化学与材料科学学院, 南京 210097;

② 江苏省生物功能材料协同创新中心, 南京 210097;

③ 江苏省资源循环与污染控制重点实验室, 南京 210097

* 联系人, E-mail: sunpei@njnu.edu.cn

2015-02-22 收稿, 2015-04-02 接受, 2015-04-27 网络版发表

国家自然科学基金(21272117)和江苏省优势学科建设工程资助

摘要 以醋酸钯为催化剂, 通过对芳环 sp² 碳氢键的活化, 实现了一个高区域选择性的芳环上氨基邻位的直接酰氧基化反应. 该反应具有良好的官能团兼容性, 当苯环上有给电子基或一般吸电子基时反应均可发生. 该方法具有反应条件温和、操作简单、条件易于控制、产率较高等优点. 对可能的反应机理提出了建议.

关键词

钯
芳胺
酰氧基化
碳氢键活化
催化

近十年来, 过渡金属催化的惰性碳氢键活化为有机化学打开了一个新的视野, 通过这种导向的高区域选择性的反应直接形成 C-C 及各种 C-杂原子键, 已用于多种多官能团化合物的合成, 并将在有机合成及药物合成中发挥越来越重要的作用^[1-5]. *N*-亚硝基苯胺结构单元存在于多类药物分子中, 这类化合物也是合成多种含氮化合物的原料^[6,7]. *N*-亚硝基芳胺可通过二级芳胺的亚硝基化反应得到, 其亚硝基官能团对过渡金属有适中的配位能力, 因此又可作为极有价值的导向官能团实现惰性 C-H 键的定向官能团化^[8], 从而在芳环上或其他邻近位置进行官能化修饰以获得有重要价值的多官能团目标产物. 近年来几例过渡金属催化的 *N*-亚硝基导向的芳环上 C(sp²)-H 键活化形成 C-C 键的反应陆续被报道, 如 Zhu 课题组^[9]首次报道了钯催化的 *N*-亚硝基芳胺的邻位烯基化反应. 同样用钯作催化剂, Zhu 课题组^[10]和 Huang 课题组^[11]还分别报道了通过 *N*-亚硝基芳胺邻位 C-H 键活化对炔进行的加成反应, 并通过一个串

联反应进一步形成了吲哚衍生物. 随后, Li 课题组^[12]也采用 *N*-亚硝基作为导向基团, 实现了钯催化的 C(sp²)-H 键的炔基化反应. 最近, 本课题组^[13]以醇作为氧化偶联试剂, 完成了钯催化下的 *N*-亚硝基芳胺的邻位烷氧基化反应.

由于羧酸酯类化合物在材料、药物以及有机合成中有重要的应用价值, 在众多的 C-H 键官能团化的报道中, C-H 键的直接酰氧基化反应占据着重要地位^[4,14,15]. 许多有效的导向官能团, 如含氮配位基团酰胺基^[16-18]、氮杂环^[19-24]、亚胺基^[25]以及其他类配位基团^[26,27]都曾被作为导向官能团用于实现芳环以及其他 sp² 或 sp³ 碳原子上 C-H 键的定向酰氧基化反应. 作为过渡金属催化的 C-O 键形成新方法的系列研究内容之一, 本文将报道钯催化下的 *N*-亚硝基导向的芳环 C(sp²)-H 键的酰氧基化反应.

1 实验

(i) 试剂及仪器. 所有反应在空气气氛下进

引用格式: 高婷婷, 袁瑶, 刘平, 等. 钯催化下 *N*-亚硝基导向的芳环上氨基邻位 C(sp²)-H 键的直接酰氧基化反应. 科学通报, 2015, 60: 2942-2948
Gao T T, Yuan Y, Liu P, et al. Palladium-catalyzed *N*-nitroso-directed *ortho* C(sp²)-H acyloxylation of *N*-alkyl-*N*-nitrosoarylamines (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2942-2948, doi: 10.1360/N972015-00159

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/N972015-00159>

行。反应底物*N*-甲基-*N*-亚硝基芳胺按文献[9]的方法制备,其他所有试剂购自Alfa Aesar、阿拉丁试剂或国药集团。¹H NMR和¹³C NMR谱以四甲基硅烷(TMS)为内标,CDCl₃作溶剂,Bruker Avance 400核磁共振仪测定。高分辨质谱(HRMS)用Waters Q-TOF高分辨质谱仪测定。固体产物熔点测定时,温度计未作校正。

(ii) 反应步骤。将*N*-甲基-*N*-亚硝基芳胺(0.5 mmol)、乙酸(1 mL)、乙酸酐(1 mL)、醋酸钨(0.05 mmol)、醋酸碘苯(1 mmol)依次加入25 mL反应管中,放入磁子,加上干燥管或旋上管塞,放在油浴中在70 °C下搅拌反应6 h。反应结束之后,用二氯甲烷稀释,再经水洗、干燥、浓缩后采用柱层析法,以乙酸乙酯/己烷(1:10, v:v)作淋洗剂分离提纯,即得到邻位酰氧基化的产物。

2-乙酰氧基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3a**): 产率85%,黄色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.45~7.39(m, 2H), 7.37~7.32(m, 1H), 7.27~7.25(m, 1H), 3.33(s, 3H), 2.20(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.8, 144.2, 134.9, 129.6, 126.8, 125.8, 124.1, 34.5, 20.7。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₉H₁₀N₂O₃Na[M+Na]⁺ 217.0589,测定值217.0586。

2-乙酰氧基-6-甲基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3b**): 产率72%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.40(t, *J*=8 Hz, 1H), 7.26(d, *J*=8 Hz, 1H), 7.13(d, *J*=8 Hz, 1H), 3.29(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.19(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.8, 146.6, 137.0, 133.9, 130.0, 128.6, 121.2, 34.7, 20.6, 17.8。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₀H₁₂N₂O₃K[M+K]⁺ 247.0485,测定值247.0473。

2-乙酰氧基-5-甲基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3c**): 产率90%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.27~7.24(m, 2H), 7.16(d, *J*=8 Hz, 1H), 3.35(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.22(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.8, 141.9, 137.0, 134.4, 130.2, 126.2, 123.7, 34.5, 20.8, 20.7。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₀H₁₂N₂O₃K[M+K]⁺ 247.0485,测定值247.0471。

2-乙酰氧基-4-甲基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3d**): 产率71%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.32~7.28(m, 1H), 7.19(d, *J*=8 Hz, 2H), 7.10(s, 1H), 3.35(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.23(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.8, 144.1, 140.3, 132.4, 127.5, 125.5, 124.5, 34.6, 21.1, 20.7。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₀H₁₂N₂O₃K[M+K]⁺ 247.0485,测定值247.0474。

2-乙酰氧基-6-甲氧基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3e**): 产率62%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.44(t, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.96(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.88(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.28(s, 3H), 2.18(s,

3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.8, 155.5, 147.3, 124.3, 115.3, 109.5, 56.2, 34.4, 20.6。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₀H₁₃N₂O₄[M+H]⁺ 225.0875,测定值225.0871。

2-乙酰氧基-5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3f**): 产率44%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.19(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.00(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.98(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.37(s, 3H), 2.24(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ169.1, 157.8, 1347.5, 135.3, 124.6, 114.9, 110.9, 55.9, 34.5, 20.7。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₀H₁₃N₂O₄ [M+H]⁺ 225.0875,测定值225.0869。

2,6-二乙酰氧基-5-甲氧基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3f'**): 产率42%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.17(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.09(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.25(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.19(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.8, 167.8, 150.1, 139.4, 136.1, 129.4, 120.7, 112.5, 56.5, 34.5, 20.6, 20.3。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₂H₁₅N₂O₆[M+H]⁺ 283.0930,测定值283.0927。

2-乙酰氧基-4-甲氧基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3g**): 产率78%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.34(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.92(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.34(s, 3H), 2.24(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.5, 160.4, 145.5, 128.0, 126.8, 112.3, 109.4, 55.8, 34.9, 20.8。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₀H₁₃N₂O₄[M+H]⁺ 225.0875,测定值225.0874。

3-乙酰氧基-4-(*N*-甲基-*N*-亚硝基氨基)苯甲酸甲酯(**3h**): 产率62%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ8.06(d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.53(d, *J*=8 Hz, 1H), 3.96(s, 3H), 3.39(s, 3H), 2.27(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.4, 165.3, 143.5, 138.6, 131.0, 128.0, 125.7, 125.0, 52.6, 34.2, 20.8。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₁₁H₁₃N₂O₅[M+H]⁺ 253.0824,测定值253.0822。

2-乙酰氧基-5-氯-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3i**): 产率83%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.45~7.40(m, 2H), 7.23(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.23(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.4, 142.6, 135.7, 131.9, 129.4, 125.6, 125.3, 34.3, 20.7。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₉H₉ClN₂O₃Na[M+Na]⁺ 251.0199,测定值251.0201。

2-乙酰氧基-4-氯-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3j**): 产率53%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ7.39~7.38(m, 2H), 7.34(s, 1H), 3.36(s, 3H), 2.26(s, 3H)。¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz) δ168.2, 144.6, 134.8, 133.6, 127.1, 126.5, 124.6, 34.5, 20.7。HRMS-ESI(*m/z*): 计算值C₉H₉ClN₂O₃Na[M+Na]⁺ 251.0199,测定值251.0203。

2-乙酰氧基-4-溴-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3k**): 产率77%,棕色油状物。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)

87.52(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.32(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 2.24(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 168.2, 144.6, 134.1, 130.0, 127.5, 126.7, 122.2, 34.4, 20.7. HRMS-ESI(m/z): 计算值 $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 294.9694, 测定值294.9691.

2-乙酰氧基-6-氟-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**3l**): 产率31%, 棕色油状物. ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.50~7.46(m, 1H), 7.22~7.17(m, 1H), 7.14~7.11(m, 1H), 3.33(s, 3H), 2.21(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 168.4, 158.7, 156.2, 147.0, 147.0, 130.2, 130.1, 119.4, 119.3, 114.3, 114.1, 34.5, 34.4, 20.5. HRMS-ESI(m/z): 计算值 $\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 235.0495, 测定值235.0492.

2-乙酰氧基-*N*-乙基-*N*-亚硝基苯胺(**3n**): 产率67%, 棕色油状物(该产物为*syn*和*anti* 2种构型的混合物, 其比例由 ^1H NMR测定为3:1). ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.51~7.46(m, 1H), 7.44~7.42(m, 0.1H), 7.41~7.37(m, 2H), 7.35~7.28(m, 1.7H), 7.09~7.07(m, 0.3H), 4.50(q, $J=7.2$ Hz, 0.6H), 3.95(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 1H), 1.40(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 1.12(t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 168.6, 168.3, 146.1, 145.2, 133.8, 130.4, 129.9, 129.8, 127.3, 127.0, 126.7, 126.6, 124.3, 123.8, 48.6, 41.8, 20.9, 20.8, 14.3, 11.5. HRMS-ESI(m/z): 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{K}[\text{M}+\text{K}]^+$ 247.0485, 测定值247.0470.

2-乙酰氧基-*N*-异丙基-*N*-亚硝基苯胺(**3o**): 产率84%. 棕色油状物(该产物为*syn*和*anti* 2种构型的混合物, 其比例由 ^1H NMR测定为2:1). ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54~7.50(m, 1H), 7.49~7.44(m, 2H), 7.39~7.30(m, 7H), 7.06~7.04(m, 2H), 5.14~5.07(m, 1H), 4.94~4.87(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.20(m, 6H), 1.52(s, 12H), 1.16(d, $J=7.2$ Hz, 6H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 168.5, 168.1, 147.1, 146.3, 131.6, 130.4, 130.3, 129.3, 129.2, 128.2, 126.4, 126.2, 124.3, 123.8, 56.7, 47.5, 21.0, 20.9, 19.5. HRMS-ESI(m/z): 计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 245.0902, 测定值245.0894.

2-三氟乙酰氧基-6-甲氧基-*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**4e**): 产率73%. 黄色固体, mp: 60~62. ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.91(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.41(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.99(s, 3H), 3.31(s, 3H). ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.5, 157.2, 156.8, 156.5, 155.8, 148.9, 134.8, 129.8, 120.4, 117.5, 116.0, 114.6, 111.8, 107.1, 56.5, 37.7. HRMS-ESI(m/z): 计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+$ 301.0412, 测定值301.0409.

2 结果与讨论

本文选取*N*-甲基-*N*-亚硝基苯胺(**1a**, 0.5 mmol)为底物, 进行乙酰氧基化反应的条件探索和优化, 实验结果见表1. 首先使用10%(摩尔比) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作催化

表1 反应条件的优化^{a)}

Table 1 Optimization of the reaction conditions

序号	催化剂	氧化剂(equiv.)	溶剂	产率(%) ^{b)}
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	—	HOAc	微量
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	CH_3CN	38
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc	68
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	85
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	63
6	PdCl_2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	17
7	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	0
8	CuCl_2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	0
9	CuI	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	0
10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	<10
11	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	<10
12	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	oxone (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	<10
13 ^{c)}	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	36
14 ^{d)}	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	70
15 ^{e)}	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	47
16 ^{f)}	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)	HOAc/ Ac_2O (1:1)	83

a) 除另外标注的条件外, 反应条件为: **1a**(0.5 mmol), 催化剂(0.05 mmol), 氧化剂(1.0 mmol)和溶剂(2 mL)加入到一个25 mL具塞反应管中, 在空气气氛中于70 °C下反应6 h; b) 分离产率, 下同; c) 使用0.025 mmol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; d) 使用0.04 mmol $\text{Pd}(\text{OAc})_2$; e) 反应温度30 °C; f) 反应在氮气气氛下进行

剂, 在乙酸中无氧化剂存在时, 只检测到痕量的反应产物(序号1). 用1 mmol $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 做氧化剂, 反应在 CH_3CN 中进行时, 得到氨基邻位乙酰氧基化的产物 **3a**(序号23, 产率38%), 说明 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 可能在其中兼具乙酰氧基源和氧化剂的作用. 若采用乙酸作溶剂, 产率可提高至68%(序号3), 而在1:1(v:v)的乙酸/乙酸酐中, 6 h内产率可达85%(序号4). 由此我们推测, 溶剂在此可能亦起到了乙酰氧基源的作用. 使用0.5 mmol的 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 时, 产率下降到63%(序号5). 其他的催化剂, 如 PdCl_2 以及铜盐或亚铜盐等对反应催化效果很差或完全没有催化作用(序号6~9). 还实验了几种过氧化物氧化剂, 发现它们对反应基本上没有促进作用(序号10~12). 降低催化剂 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的用量, 反应产率随之降低(序号13,14). 对反应温度进行了考查, 结果表明, 适宜的反应温度是70 . 在30 反应时, 只得到了47%的产率(序号15). 此外, 在氮气下反应时, 产率没有明显改变(序号16). 由此我们确

定的最佳反应条件是, 采用10%(摩尔比) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作催化剂, 2倍摩尔数的 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作氧化剂, 在1:1(v:v)的乙酸/乙酸酐中, 空气气氛下加热至70 反应6 h.

在上述最佳的反应条件下, 研究了一系列苯环上有不同取代基的 *N*-烷基-*N*-亚硝基芳胺邻位乙酰氧基化反应, 结果见表2. 对大多数包含常见取代基团的衍生物, 反应给出中等到优良的产率. 当苯环上无其他取代基或有给电子基, 如甲基、甲氧基时, 反应的活性相对较高, 可以得到60%以上的分离产率. 如间甲基取代的反应物 **1c** 反应产率达90%, 并且反应高度选择性地发生在位阻较小的一侧, 邻甲基或甲氧基取代物 **1b** 和 **1e** 则由于位阻作用导致产率稍有降低. 对位甲基取代的反应物 **1d** 除了以71%的产率得到邻位单取代产物外, 还同时得到约10%的双乙酰氧基化产物(因量较少, 没有获得相应的NMR谱图). 但令人意外的是间甲氧基取代的 **1f** 在相同反应条件下得

表2 *N*-烷基-*N*-亚硝基芳胺的邻位酰氧基化反应结果^{a)}

Table 2 The *ortho*-acyloxylation of *N*-alkyl-*N*-nitrosoarylamines

1(a~o)	2	3(a~o)
3a , 85%		
3b , 72%		
3c , 90%		
3d , 71%		
3e , 62%		
3f , 44%		
3g , 78%		
3h , 62%		
3i , 83%		
3j , 53%		
3k , 77%		
3l , 31%		
3m , 痕量		
3n , 67% (3:1) ^{b)}		
3o , 84% (2:1) ^{b)}		

a) 反应条件: 反应物 **1**(0.5 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 mmol), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.0 mmol), HOAc (1 mL)和 Ac_2O (1 mL)加入到一个25 mL具塞反应管中, 在空气气氛中于70 下反应6 h; b) 得到相对于N-N键的 *syn*和 *anti* 2种构型异构体, 其比例由 ^1H NMR测定

到了几乎等量的邻位单、双乙酰氧基化产物**3f**和**3f'**。*N*-甲基-*N*-亚硝基间氯苯胺(**1i**)的活性高于其对位异构体**1j**, 确切的原因尚不得而知. 苯环上有吸电子基的*N*-甲基-*N*-亚硝基对氨基苯甲酸甲酯(**1h**)以中等产率62%得到乙酰氧基化产物**3h**. *N*-甲基-*N*-亚硝基-2-氟苯胺的乙酰氧基化产率只有31%, 这可能是氟的较强的电负性以及邻位的空间位阻的原因. 我们还实验了具有较强缺电子特征的*N*-甲基-*N*-亚硝基-4-硝基苯胺(**1m**)的反应, 但只得到了痕量疑似产物. 另外值得注意的是, 当氨基上有较甲基大的烷基, 如乙基和异丙基存在时, 由于N-N键旋转受阻, 会导致*syn*和*anti*异构体的产生(**3m**, **3n**), 这种现象同样也出现在此前的相关报道中^[9,13], 其比例可由¹H NMR确定.

如前所述, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 可能是产物中的乙酰氧基来源之一, 但也有可能来自于溶剂. 为了进一步验证这种可能性, 采用**1e**作为反应原料, 在1:1(v:v)的 $\text{CF}_3\text{COOH}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 中, 在类似的反应条件下以73%的产率获得了邻位三氟乙酰氧基化的产物*N*-甲基-*N*-亚硝基-2-甲氧基-6-三氟乙酰氧基苯胺(**4e**)(式(1)). 这个结果也进一步证明酰氧基可以来自于溶剂.

根据以上的实验结果和相关的报道^[16~25], 我们推测反应可能按如图1所示的反应机理进行: 首先, 钯(II)通过与亚氨基氮原子配位形成五元环的反应中中间体(A), 从而活化苯环上氨基邻位碳氢键; 然后与

图1 可能的反应机理

Figure 1 Plausible reaction mechanism

酰氧基源(溶剂 $\text{HOAc}/\text{Ac}_2\text{O}$ 或 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$)通过氧化加成形成四价钯配合物中间体(B), 该中间体再进行还原消除最终生成产物**3**, 并重新给出二价的钯, 进入下一个催化循环.

3 结论

综上所述, 本文以醋酸钯为催化剂, 通过对碳氢键的活化, 实现了一个高区域选择性的在芳环上氨基邻位的直接酰氧基化反应. 该反应操作简单, 条件易于控制, 并且产率较高. 当苯环上有给电子基或一般的吸电子基时反应均可发生. 同时, 该反应具有良好的官能团兼容性, 尤其是卤素等可用于偶联反应的官能团可以共存而不受影响, 这为产物的进一步转化提供了可能性.

参考文献

- Yeung C S, Dong V M. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: Forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds. *Chem Rev*, 2011, 111: 1215–1292
- Liu C, Zhang H, Shi W, et al. Bond formations between two nucleophiles: Transition metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions. *Chem Rev*, 2011, 111: 1780–1824
- Li B J, Shi Z J. From $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ to $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$: Systematic studies on transition metal-catalyzed oxidative C–C formation. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 5588–5598
- Neufeldt S R, Sanford M S. Controlling site selectivity in palladium-catalyzed C–H bond functionalization. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 936–946
- Li B, Dixneuf P H. sp^2 C–H bond activation in water and catalytic cross-coupling reactions. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 5744–5767
- Patai S. *The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1982
- Moncada S, Palmer R M J, Higgs E A. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991, 43: 109–142
- Lee J, Chen L, West A H, et al. Interactions of organic nitroso compounds with metals. *Chem Rev*, 2002, 102: 1019–1066

- 9 Liu B Q, Fan Y, Gao Y, et al. Rhodium(III)-catalyzed *N*-nitroso-directed C–H olefination of arenes. High-yield, versatile coupling under mild conditions. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 468–473
- 10 Liu B Q, Song C, Sun C, et al. Rhodium(III)-catalyzed indole synthesis using N–N bond as an internal oxidant. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 16625–16631
- 11 Wang C M, Huang Y. Traceless directing strategy: Efficient synthesis of *N*-alkyl indoles via redox-neutral C–H activation. *Org Lett*, 2013, 15: 5294–5297
- 12 Xie F, Qi Z S, Yu S J, et al. Rh(III)- and Ir(III)-catalyzed C–H alkynylation of arenes under chelation assistance. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4780–4787
- 13 Gao T T, Sun P P. Palladium-catalyzed *N*-nitroso-directed C–H alkoxylation of arenes and subsequent formation of 2-alkoxy-*N*-alkylarylamines. *J Org Chem*, 2014, 79: 9888–9893
- 14 Diego A A, Carmen N, Isidro M P, et al. Transition-metal-catalyzed synthesis of hydroxylated arenes. *Chem Eur J*, 2010, 16: 5274–5284
- 15 Igor B K, Vera A V, Alexander O T. Cross-dehydrogenative coupling for the intermolecular C–O bond formation. *Beilstein J Org Chem*, 2015, 11: 92–146
- 16 Wang G W, Yuan T T, Wu X L. Direct ortho-acetoxylation of anilides via palladium-catalyzed sp² C–H bond oxidative activation. *J Org Chem*, 2008, 73: 4717–4720
- 17 Padala K, Jeganmohan M. Ruthenium-catalyzed oxidative *ortho*-benzoxylation of acetanilides with aromatic acids. *Chem Commun*, 2013, 49: 9651–9653
- 18 Yu W L, Chen J, Gao K, et al. Amide-assisted acetoxylation of vinyl C(sp²)–H bonds by rhodium catalysis. *Org Lett*, 2014, 16: 4870–4873
- 19 Dick A R, Hull K L, Sanford M S. A highly selective catalytic method for the oxidative functionalization of C–H bonds. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 2300–2301
- 20 Kalyani D, Sanford M S. Regioselectivity in palladium-catalyzed C–H activation/oxygenation reactions. *Org Lett*, 2005, 7: 4149–4152
- 21 Ye Z, Wang W, Luo F. Rhodium-catalyzed *ortho*-benzoxylation of sp² C–H bond. *Org Lett*, 2009, 11: 3974–3977
- 22 Leng Y, Yang F, Zhu W, et al. Chlorination and *ortho*-acetoxylation of 2-arylbenzoxazoles. *Org Biomol Chem*, 2011, 9: 5288–5296
- 23 Gou F R, Wang X F, Hou P F, et al. Palladium-catalyzed aryl C–H bonds activation/acetoxylation utilizing a bidentate system. *Org Lett*, 2009, 11: 5726–5729
- 24 Gu S, Chen C, Chen W. Ortho-functionalization of 2-phenoxyrimidines via palladium-catalyzed C–H bond activation. *J Org Chem*, 2009, 74: 7203–7206
- 25 Desai L V, Malik H A, Sanford M S. Oxone as an inexpensive, safe, and environmentally benign oxidant for C–H bond oxygenation. *Org Lett*, 2006, 8: 1141–1144
- 26 Tato F, García-Domínguez A, Cárdenas D J. Palladium-catalyzed acetoxylation of arenes by novel sulfinyl *N*-heterocyclic carbene ligand complexes. *Organometallics*, 2013, 32: 7487–7494
- 27 Richter H, Beckendorf S, Mancheño O G. Modifiable sulfur ethers as directing groups for aromatic C–H acetoxylation reactions. *Adv Synth Catal*, 2011, 353: 295–302

Palladium-catalyzed *N*-nitroso-directed *ortho* C(sp²)-H acyloxylation of *N*-alkyl-*N*-nitrosoarylamines

GAO TingTing¹, YUAN Yao¹, LIU Ping^{1,2} & SUN PeiPei^{1,2,3}

¹ College of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China;

² Jiangsu Collaborative Innovation Center of Biomedical Functional Materials, Nanjing 210097, China;

³ Jiangsu Provincial Key Laboratory of Material Cycle Processes and Pollution Control, Nanjing 210097, China

Transition metal-catalyzed direct C-H bond functionalization has been used in the construction of a variety of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds with features of step-economics and green chemistry primarily. By this strategy, a series of valuable polyfunctional compounds can be synthesized expediently. The efficient coordination of nitroso to transition metals made this group act as a favorable directing group to carry out the functionalization of inert C-H bond. *N*-Nitrosoanilines are also a class of very useful medicinal compounds and synthetic materials for the preparation of various nitrogen-containing compounds. In this paper, an efficient and highly regioselective direct *ortho*-acyloxylation of *N*-alkyl-*N*-nitrosoarylamines was developed. Under the catalysis of palladium, by the use of HOAc/Ac₂O mixture as the AcO-source and solvent, and PhI(OAc)₂ as the oxidant, the reaction gave acyloxylation products on *ortho*-position of *N*-alkyl-*N*-nitrosoarylamines with very high selectivity in moderate to good yields. The reaction conditions were optimized to be *N*-alkyl-*N*-nitrosoarylamines mixed with Pd(OAc)₂ (10 mol%), and PhI(OAc)₂ in HOAc/Ac₂O (1:1, v/v), under an air atmosphere at 70°C for 6 h. The reaction can tolerate a series of functional groups such as alkyl, alkoxy, halogen and ester, etc. The mechanism for the reaction was proposed to be *via* a five-membered cyclopalladated intermediate which was formed by the coordination of nitroso to palladium, and a Pd(II)/Pd(IV) catalytic cycle was suggested in this transformation. The reaction could proceed under relatively mild reaction conditions, making the method highly applicable.

palladium, arylamine, acyloxylation, C-H bond activation, catalysis

doi: 10.1360/N972015-00159