有机化学 DOI: 10.6023/cjoc201805013 综述与进展
Chinese Journal of Organic Chemistry REVIEW

银催化的脱羧性偶联反应研究进展

殷晓婷　李文炅　赵保丽　程　凯*
([a] 绍兴文理学院　浙江省精细化学品传统工艺替代技术研究重点实验室　绍兴 312000)

摘要　过渡金属催化的脱羧性偶联反应已成为有机合成中一种非常重要的合成策略. 结合本课题组的工作, 探讨了银催化脱羧反应在 Hunsdiecker 型卤代反应、碳-碳键构筑、碳-杂键构筑、C—H 键官能团化等方面的新应用, 综述了近几年脂肪羧酸、*α*-酮酸和芳香羧酸的银催化脱羧性偶联反应领域的研究新进展. 银催化剂可以在过硫酸盐或其他氧化剂协同作用的辅助下, 引发自由基历程的选择性脱羧偶联, 反应具有操作简单、无需隔绝水和空气、反应条件温和等特点, 是一种可调控的自由基反应.

关键词　银催化; 脂肪羧酸; *α*-酮酸; 芳香羧酸; 偶联反应; 自由基历程

Research Progress on Silver-Catalyzed Decarboxylative Coupling Reaction

Yin, Xiaoting　Li, Wenjiong　Zhao, Baoli　Cheng, Kai*
([a] *Zhejiang Key Laboratory of Alternative Technologies for Fine Chemicals Process*, *Shaoxing University*, *Shaoxing 312000*)

Abstract　Transition-metal-catalyzed decarboxylative cross-coupling reactions have been well developed as efficient synthetic methods in organic synthesis. Herein the new application of silver-catalyzed decarboxylation in Hunsdiecker-type halogenation, carbon-carbon bond formation, carbon-heteratom bond formation and C—H bond functionalization reaction is discussed. The recent progress in silver-catalyzed decarboxylative coupling reaction with aliphatic carboxylic acids, *α*-keto acids and aryl carboxylic acid is reviewed. With the assistance of peroxides, selective decarboxylative coupling reaction could be proceeded via free-radical process by silver catalysis. The controlled free-radical transformation is operational simplification without the exclusion of water and oxygen under mild conditions.

Keywords　silver-catalyzed; aliphatic carboxylic acid; *α*-keto acid; aryl carboxylic acid; coupling reacion; free-radical process

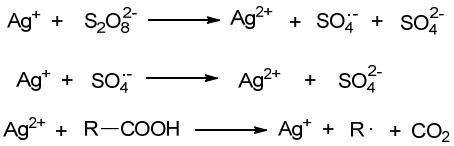
货币金属催化的偶联反应近年来受到了有机化学家的广泛关注, 尤其是金催化[1]和铜催化[2]的偶联反应研究得到了极大的发展. 尽管银催化剂在有机反应中具有亲电活性高并兼具路易斯酸性的特点, 其催化的有机反应具有区域选择性好、反应条件温和等优点, 银催化的偶联反应研究却起步较晚, 仍然有很大的发展空间[3]. 羧酸衍生物价廉易得且稳定性好, 利用羧酸作为起始原料合成一系列药物和功能材料已成为热门的研究领域, 而过渡金属催化的脱羧性偶联反应已成为有机合成中一种非常重要的化学转化, 用来构建新的碳-碳键和碳-杂键, 自 2012 年以来取得了较大的进展[4~6].

利用过硫酸根($S_2O_8^{2-}$)可以将一价银氧化为二价银, 以脱除离去基团形成活性自由基的特性, 近几年有机化学家发展了新型银催化自由基偶联反应. 银催化剂可以在过硫酸盐的辅助下, 选择性脱除羧酸基团, 引发自由基历程, 中间体经其他试剂捕获后得到偶联产物, 并实现催化剂的重生. 银催化的脱羧性偶联反应过程具有试剂价廉易得, 操作简便、无需隔绝水和空气、反应条件温和、反应速率快等特点, 是一类可控自由基反应. $Ag^+/S_2O_8^{2-}$ 体系的氧化性脱羧作用机理如 Scheme 1 所示, 银催化的脱羧偶联反应的研究对象主要集中在脂肪羧酸、*α*-酮酸和芳香羧酸, 反应类型包括银催化 Hunsdiecker 型卤代反应、银催化自由基碳-碳偶联反应、银催化自由基碳-杂偶联反应和银催化选择性 C—H 官

* Corresponding author. E-mail: chengkai@usx.edu.cn
Received May 3, 2018; revised June 11, 2018; published online July 16, 2018.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21402123), the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (No. LY18B020006, LQ15B020002) and the Science Technology Project of Shaoxing City (No. 2017B70053).
国家自然科学基金(No. 21402123)、浙江省自然科学基金(No. LY18B020006, LQ15B020002)和绍兴市科技计划(No. 2017B70053)资助项目.

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

能化反应. 我们结合本课题组的工作, 综述了该领域的研究进展.



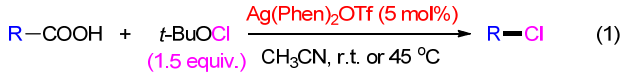
图式 1 $Ag^+/S_2O_8^{2-}$体系的氧化性脱羧作用机理

Scheme 1 Mechanism of oxidative decarboxylation with $Ag^+/S_2O_8^{2-}$ system

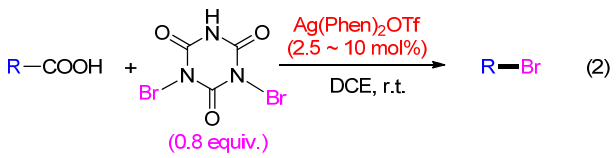
1 银催化的脂肪羧酸参与的脱羧性偶联反应

1.1 银催化的自由基 Hunsdiecker 型卤代反应

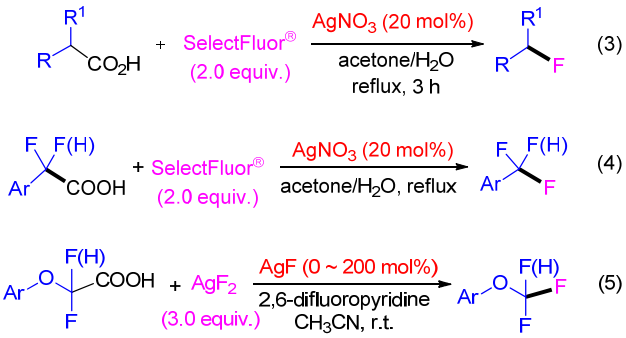
Hunsdiecker 反应是有机化学中基本的官能团转化策略之一, 实现脂肪羧酸金属盐(银、汞、铊)的脱羧性卤代反应. 由于无水羧酸金属盐制备困难且价格昂贵, 有机化学家发展了一些新反应方法以简化 Hunsdiecker 反应, 但是这些方法需要使用高毒性试剂, 反应条件苛刻或应用范围有限, 无法实现催化性的脂肪羧酸的脱羧卤代. 因此, 开发温和高效、底物适用范围广、催化性的脱羧卤化方法是非常需要和有吸引力的. 李超忠课题组[7]报道了首例银催化的脂肪酸 Hunsdiecker 型氯代反应(Eq. 1). 反应以 $Ag(Phen)_2OTf$ 作为催化剂, 羧酸与次氯酸叔丁酯反应得到相应的脱羧性氯代产物, 反应条件温和且化学选择性好. 羧酸的反应性按如下次序递增: 芳基≪伯烷基＜仲烷基＜叔烷基≈苄基. 机理研究表明, 该反应是通过二价银介导的自由基历程进行的, 伴随着单电子转移(SET)的氯原子转移实现脱羧性氯代反应.



最近李超忠等[8]报道了相近条件的银催化的脂肪羧酸脱羧溴化, 使用 $Ag(Phen)_2OTf$ 作为催化剂, 二溴异腈尿酸作为溴化剂, 温和条件下生成相应的溴代烷烃. 此方法不仅高效, 而且具有良好的官能团耐受性, 反应在室温下进行, 不需要碱或可见光, 使用安全的溴代试剂, 且副产物容易分离和再循环(Eq. 2).



最近发展起来的以 Selectfluor®为氟源, 通过银催化实现各类的氟化合物的选择性脱羧氟化反应, 已逐渐成为一类重要的有机转化, 反应是通过二价银介导的自由基历程进行的, 伴随着单电子转移(SET)的氟原子转移实现脱羧性氟代反应, 该反应简单有效, 已成为有机合成方法学研究的热点. 李超忠课题组[9]首先报道了在丙酮/水体系中, 回流条件下脂肪羧酸在 $AgNO_3$ 催化下发生位点选择性 $C(sp^3)$—F 键的形成反应, 反应具有良好的化学选择性与官能团兼容性(Eq. 3). 紧接着 Gouverneur 课题组[10]报道了一个类似反应条件下银催化的脱羧氟化反应, 室温下即可选择性地合成 α 位二氟和三氟取代芳烃. 研究发现, α,α-二氟和 α-氟代芳基乙酸在银催化下与 Selectfluor®反应发生脱羧性氟代, 有别于传统转化需要三氟甲基化试剂. 同位素标记实验证明[^{18}F]可以通过该方法引入有机分子中, 以代替传统的[^{18}F]氟气以及各类亲电性的[^{18}F]离子源, 在[^{18}F]放射性化学领域具有巨大的应用潜力(Eq. 4). Hartwig 课题组[11]随后报道了 AgF 催化的以 AgF_2 为氟源的脱羧氟化反应, 合成了各类芳基三氟甲醚化合物(Eq. 5).



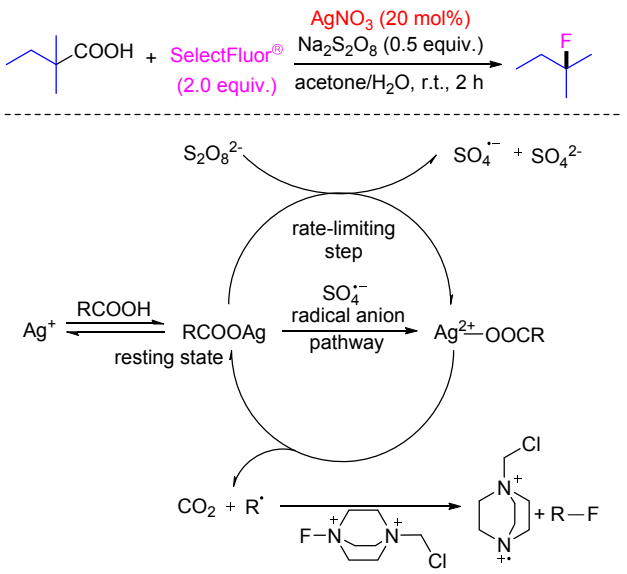
Flowers 课题组[12]以叔戊基羧酸为研究对象, 对银催化脱羧氟化的机理进行了系统的研究, Ag(I)的羧酸盐被 Selectfluor®氧化成 Ag(II)是反应的决速步. 作者通过光谱和动力学研究各反应组分所起的作用, 提出 Ag(II)是反应的中间体氧化剂, 水是溶解反应组分并紧密结合 Ag(I)的关键(Scheme 2).

Baxter 课题组[13]最近报道了一个独特的脱羧性卤代反应, 利用无保护的氨基酸原位脱羧实现自由基历程的苄位 C—H 键直接氟化. 利用简单的一价银催化剂作为温和的氧化剂, Selectfluor®试剂作为亲电性氟源, 通过氧化性脱羧作用产生 α-氨基烷基自由基, 实现选择性 C—H 氟化反应. 机理研究表明, 无保护氨基酸的螯合作用对降低 Ag(I)的氧化电位起着至关重要的作用. 通过控制氨基酸和氟源的用量, 还可以实现苄位单氟化或二氟化反应(Eq. 6).

1.2 银催化的脂肪羧酸的自由基碳-碳偶联反应

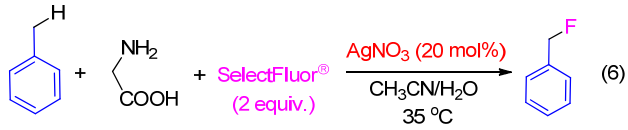
过渡金属催化的通过脱羧偶联实现 C—C 键的构筑已经成为一种重要的方法, 此类反应具有有效、简便和

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS



图式 2 Ag(I)催化的脱羧氟化作用机理

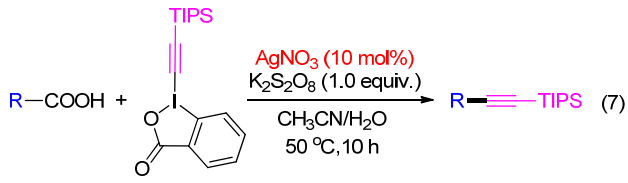
Scheme 2 Mechanism of Ag(I)-catalyzed decarboxylative fluorination



(6)

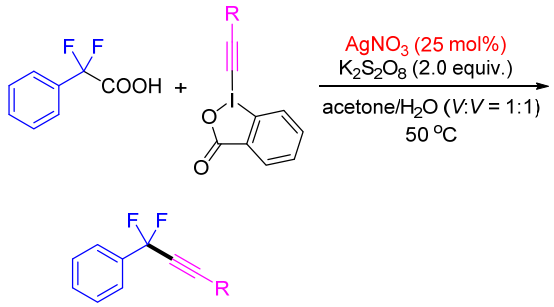
环境友好的特点. 银催化的通过 C(sp^3)—COOH 键断裂引发的脱羧反应实现了位点专一性的烷基官能团的引入, 提供了脂肪族化合物的简便合成方法.

李超忠课题组[14]报道了银催化下以 1-[(三异丙基硅烷基)乙炔基]-1,2-苯碘酰-3(1*H*)-酮(TIPS-EBX)为炔基化试剂的脂肪羧酸的脱羧炔基化反应, 他们以 $AgNO_3$ 为催化剂, $K_2S_2O_8$ 为氧化剂, 实现了 C(sp^3)—C(sp)键的选择性构筑, 高效实现了位点专一的炔基化反应. 反应不仅具有良好的官能团兼容性, 还显示出优秀的化学和立体选择性(Eq. 7). 2016 年, Hashmi 课题组[15]报道了一种 *α*,*α*-二氟芳基乙酸和炔基-1,2-苯碘酰-3(1*H*)-酮(EBX)试剂的高效脱羧性炔基化的方法. 反应以 $AgNO_3$ 作为催化剂, $K_2S_2O_8$ 作为氧化剂, 反应条件温和操作简单, 具有良好的官能团耐受性(Eq. 8).



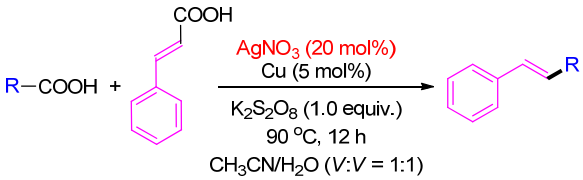
(7)

2013 年, 买文鹏课题组[16]报道了脂肪羧酸在铜/银双金属催化下同肉桂酸/丙炔酸和发生双脱羧性偶联反应. 该方法提供了一种烯烃和炔烃合成的新方法, 反应



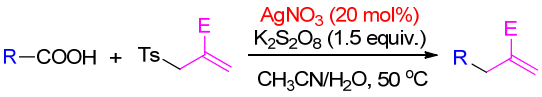
(8)

操作简单, 具有良好的选择性和普适性. 作者提出的反应机理中, 脂肪羧酸在 $Ag^+/S_2O_8^{2-}$ 体系作用下首先生成烷基自由基, 然后自由基进攻羧酸的 *α* 位, 再经过 Cu^{2+} 辅助的单电子转移(SET)过程得到烯基化/炔基化产物, 并释放出 CO_2 (Eq. 9).



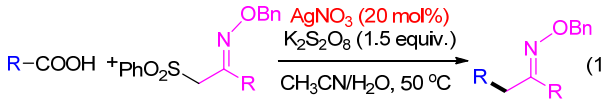
(9)

李超忠课题组[17]报道了银催化的脂肪羧酸和烯丙基砜在水溶液中发生脱羧自由基烯丙基化生成相应的烯烃, 反应加入 $K_2S_2O_8$ 作为氧化剂, 反应条件温和, 适用于各种一级、二级和三级羧酸, 具有良好的官能团兼容性, 在水溶液中一步即可完成脂肪羧酸的脱羧烯丙基化(Eq. 10).



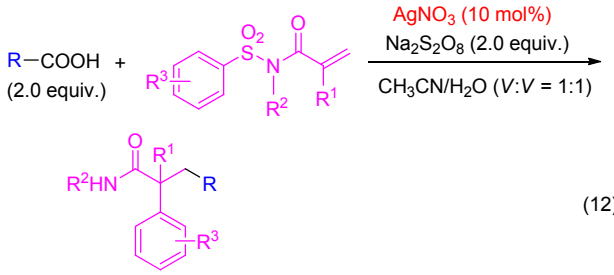
(10)

焦宁课题组[18]报道了以 $AgNO_3$ 为催化剂, 脂肪羧酸经氧化性脱羧生成具有各种取代基的肟醚, 底物范围宽泛, 反应条件温和, 可以用于药物的后期修饰和生物活性分子的精准合成. 脂肪羧酸在 $Ag^+/S_2O_8^{2-}$ 体系作用下脱羧生成自由基, 进攻磺酰基肟醚, 通过 SET 历程生成偶联产物. 反应生成的磺酰自由基通过释放 SO_2 和氢原子转移(HAT)生成芳烃副产物(Eq. 11).



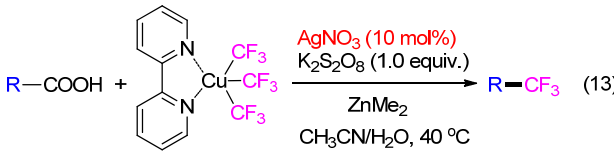
(11)

夏晓峰课题组[19]报道了银催化的活化烯烃与脂肪羧酸发生脱羧性加成反应, 在 $Ag^+/S_2O_8^{2-}$ 体系作用下 *N*-苯基-*N*-(苯磺酰基)-甲基丙烯酰胺与一级、二级和三级羧酸反应生成 *α*-全碳季碳手性酰胺, 反应经历脱羧加成/芳基迁移/脱砜的过程, 产率中等至良好(Eq. 12).



(12)

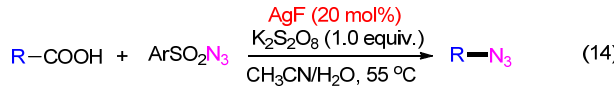
李超忠课题组[20]报道了银催化的脂肪羧酸的脱羧性三氟甲基化反应. 以 $AgNO_3$ 为催化剂, $K_2S_2O_8$ 为氧化剂, 脂肪羧酸与(bpy)Cu(CF_3)$_3$ 在 $ZnMe_2$ 存在下于乙腈水溶液中高产率地得到三氟甲基化产物. 该策略适用于各类一级和二级脂肪酸, 具有良好的官能团兼容性. 机理研究表明, 反应中间体 MeCu(CF_3)$_3$ 负离子发生还原消除并原位氧化为 Cu(CF_3)$_3$, 起到了烷基自由基三氟甲基化的活性物种的作用(Eq. 13).



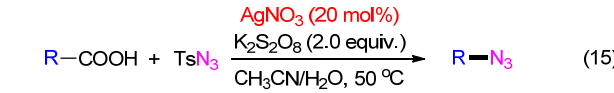
(13)

1.3 银催化的脂肪羧酸的自由基碳-杂偶联反应

药物合成中常通过引入叠氮基团以提高药理学活性和生物活性. 焦宁课题组[21]报道了银催化下脂肪羧酸脱羧叠氮化来合成烷基叠氮化物, 使用 $ArSO_2N_3$ 作为氮源, 一系列叔、仲和伯烷有机叠氮化物都可以从脂肪羧酸制备, 反应过程中有碳自由基、氮自由基和磺酰基自由基产生(Eq. 14). 同年, 李超忠课题组[22]也报道了相近的银催化下脂肪羧酸的脱羧自由基叠氮化反应合成烷基叠氮化合物, 在乙腈水溶液中, 各种脂肪羧酸与对甲苯磺酰叠氮或吡啶-3-磺酰叠氮在温和的条件下顺利发生反应(Eq. 15).

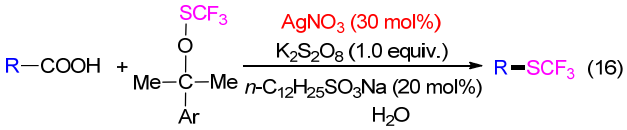


(14)



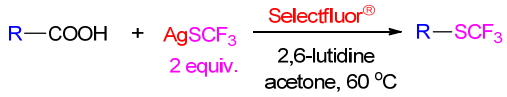
(15)

三氟甲硫基(CF_3S)由于其高亲油性和强吸电子性质而被广泛认为是新药研发设计中的先导化合物的重要结构基元, 可以提高药物分子的细胞膜通透性并增强其化学和代谢稳定性. 沈其龙课题组[23]发展了一种高活性的三氟甲硫基化试剂-叔丁基三氟甲硫醚. 通过使用该三氟甲硫基化试剂, 该团队在温和条件下发展了银催化的二级和三级羧酸的脱羧性三氟甲硫化反应, 反应官能团耐受范围广. 另外, 通过在水中加入十二烷基硫酸钠(SDS)形成水乳液, 可以显著加速反应(Eq. 16).



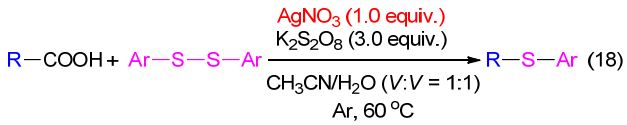
(16)

2016 年, 刘超课题组[24]发展了一种脂肪羧酸氧化性脱羧的三氟甲硫基化反应. 该反应利用银盐促进, 以亲核试剂 $AgSCF_3$ 作为三氟甲硫基来源、Selectfluor 氟试剂作为氧化剂在温和条件下即可实现. 无论是一级、二级和三级羧酸, 均表现出良好的官能团耐受性, 提供了一种位点选择性构建 C(sp^3)—SCF_3 骨架的方法(Eq. 17).



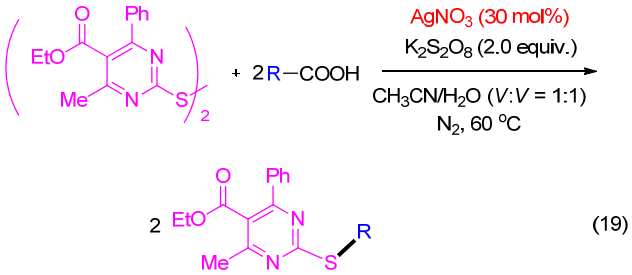
(17)

2014 年, 许华建课题组[25]利用二芳基二硫醚作为硫源, 发展了银促进的脂肪羧酸脱羧性的 C—S 偶联反应. 在 $AgNO_3/K_2S_2O_8$ 体系中, 温和条件下脂肪羧酸脱羧生成烷基自由基, 与二芳基二硫醚顺利发生反应. 反应显示出良好的官能团耐受性, 为烷基芳基硫醚的合成提供了一种新的选择(Eq. 18).



(18)

王喜存课题组[26]报道了一种银催化的脂肪羧酸的脱羧性交叉偶联反应, 用于实现 C—S 键的形成. 反应条件温和, 底物适用范围广, 适用于各种富电子和缺电子的 1,2-二(2-嘧啶基)二硫醚和脂肪羧酸. 该方法提供了烷基嘧啶基硫醚类化合物的合成的新方法, 可应用于合成含硫药物的关键中间体(Eq. 19).



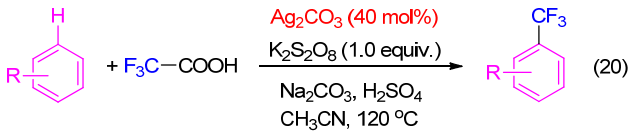
(19)

1.4 银催化的脂肪羧酸脱羧性 C—H 官能化反应

Minisci 反应是缺电子的(杂)芳烃与脂肪羧酸的银

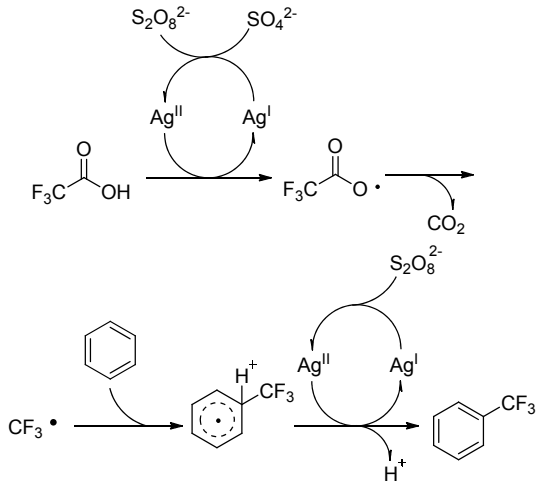
 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

催化氧化性脱羧反应. 张扬会课题组[27]利用价廉易得的三氟乙酸(TFA)作为三氟甲基化试剂, 发展了芳烃的银催化 C(sp^2)—H 直接三氟甲基化反应(Eq. 20).



(20)

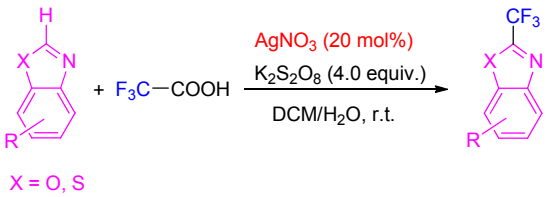
该反应中一价银被过硫酸钾氧化为二价银, 经与 TFA 的单电子转移产生三氟羧基自由基中间体, 脱羧释放出三氟甲基自由基, 与芳烃底物通过自由基取代反应生成三氟甲基化产物(Scheme 3).



图式 3 Ag(I)催化的脱羧性 C(sp^2)—H 直接三氟甲基化作用机理

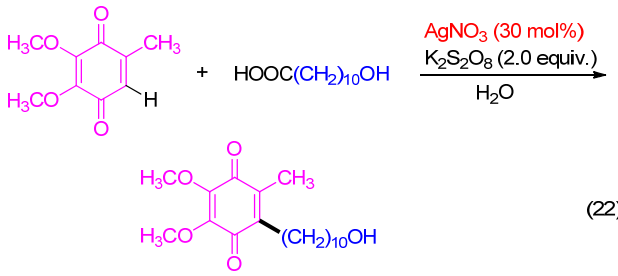
Scheme 3 Mechanism of Ag(I)-catalyzed decarboxylative C(sp^2)—H bond trifluoromethylation

赵玉芬课题组[28]发展了一种新颖高效的银催化苯并噻唑、噻唑和苯并噁唑的脱羧性直接 C-2 烷基化反应. 与 Minisci 反应相比, 这种杂环的脱羧烷基化是在室温和无酸条件下进行的, 适用于二级和三级脂肪羧酸, 反应通过原位生成的烷基自由基与杂环偶联进行(Eq. 21).



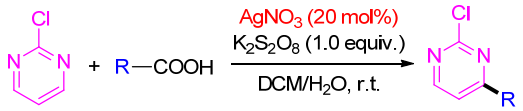
(21)

杨健课题组[29]报道了银催化的脱羧性 C—H 直接官能化反应, 在过硫酸盐的存在下, 2,3-二甲基-1,4-苯醌(辅酵素 Q_0)在 C-6 位与末端羟基十一烷酸在水相条件下发生脱羧性直接烷基化反应, 一步合成艾地苯醌. 反应条件温和操作简单, 产率良好且无副产物, 该方法适用于艾地苯醌克级的制备(Eq. 22).



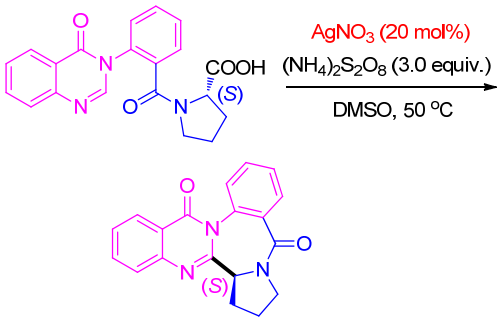
(22)

屈凌波课题组[30]报道了银催化的嘧啶的 C-4 位脱羧性 C—H 直接官能化反应. 反应以 $AgNO_3$ 作为催化剂, $K_2S_2O_8$ 作为氧化剂, 在水溶液中发生选择性酰基化和烷基化反应, 以脂肪羧酸或 *α*-酮酸为底物制备 4-取代烷基或酰基嘧啶. 反应在室温下进行, 步骤简单实用, 具有良好的产率(Eq. 23).



(23)

Mhaske 课题组[31]报道了一种银催化的基于氧化性脱羧的分子内不对称自由基环化反应, 手性保持地构建了 C(sp^3)—C(sp^2)键. 该过程可以用于生物碱家族 Circumdatin 的合成, 可以实现高光学纯的构型保持的产物. 该策略反应条件温和, 使用价廉易得的催化剂, 无需配体、碱等添加剂, 反应历程包含单自由基并通过自由基中间体捕捉实验所证明(Eq. 24).



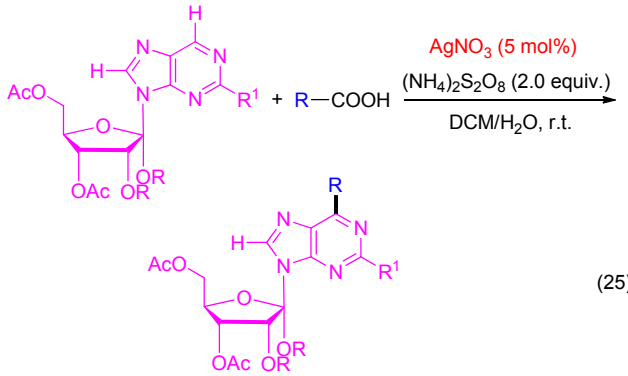
(24)

郭海明课题组[32]报道了高度区域选择性的 Minisci 反应, 温和条件下实现嘌呤核苷的脱羧性烷基化反应. 以 $AgNO_3$ 作为催化剂, $(NH_4)_2S_2O_8$ 作为氧化剂, 一系列嘌呤核苷, 包括核糖嘌呤、脱氧核糖嘌呤和阿拉伯糖嘌呤都可以顺利地与一级、二级和三级羧酸发生 C-6 位选择性烷基化反应. 机理研究表明, 反应经历了自由基历程(Eq. 25).

2 银催化的 *α*-酮酸自由基脱羧偶联反应

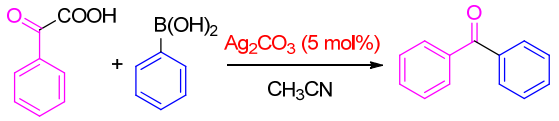
2.1 银催化 *α*-酮酸的自由基 C—C 偶联反应

芳基酮是天然产物中的重要砌块, 并被广泛用于合



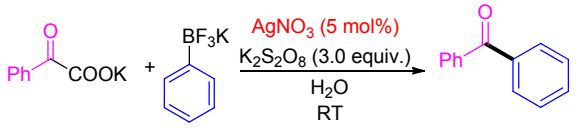
(25)

成具有生物学活性的药物分子. 本课题组[33]发展了一种银催化的 α-酮酸同芳香硼酸的分子间脱羧偶联反应, 该反应反应条件温和, 操作简便, 官能团耐受性好, 可以在敞开体系下实现二芳基酮的克级制备. 该转化适用于各种溶剂体系, 短时间内即可实现二芳香酮的高效高选择性的合成(Eq. 26).



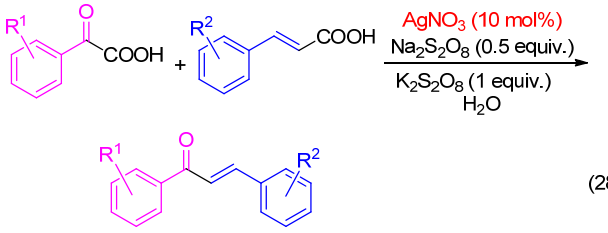
(26)

昌盛课题组[34]发展了对 α-酮酸盐和芳基氟硼酸盐的氧化性脱羧偶联反应. 以 $AgNO_3$ 为催化剂, $K_2S_2O_8$ 为氧化剂, 可以高效合成二芳基酮化合物. 该转化以水作为溶剂, 在室温下即可进行, 底物普适性好, 通过自由基历程进行(Eq. 27).



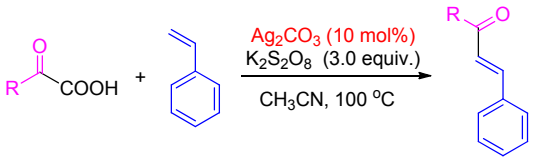
(27)

王桦课题组[35]报道了银催化的氧化性双脱羧偶联作用, α-酮酸和肉桂酸在过硫酸钠和过硫酸钾的共同作用下生成查尔酮衍生物(Eq. 28). 该反应通过双脱羧作用构建 $C(sp^2)$—$C(sp^2)$键, 简便高效且官能团耐受性好. α-酮酸脱羧反应原位生成酰基自由基, 进攻肉桂酸加成/脱羧/原位消除得到查尔酮.



(28)

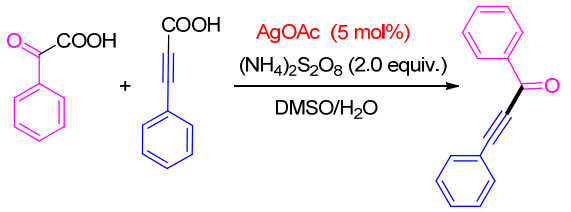
Wu 课题组[36]报道了 α-酮酸与芳基烯烃的银催化氧化性脱羧偶联反应. 以 Ag_2CO_3 为催化剂, $K_2S_2O_8$ 为氧化剂, 高产率地合成查尔酮衍生物(Eq. 29). 段新华课题组[37]也研究了 α-酮酸与芳基烯烃在银催化下的脱羧性偶联反应, 以 Selectfluor 为氧化剂和氟源, 实现了烯烃的酰基化氟化反应. 作者认为反应通过 Ag(I)-Ag(II)-Ag(III)催化循环进行, Ag(I)被 Selectfluor 氧化为 Ag(III), Ag(III)促进 α-酮酸的原位脱羧生成酰基自由基(Eq. 30).



(29)

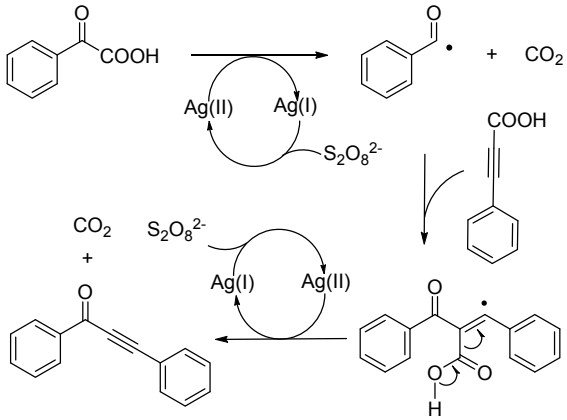
(30)

本课题组[38]发展了 α-酮酸与芳基丙炔酸在银催化下的双脱羧偶联反应. 以 $AgOAc/(NH_4)_2S_2O_8$ 为催化体系, 温和条件下合成各类炔酮化合物, 反应的官能团兼容性好, 机理研究表明反应通过自由基历程进行(Eq. 31).



(31)

α-酮酸与过氧化物氧化原位生成的二价银通过 SET 单电子氧化, 脱羧生成酰基自由基, 进攻芳基丙炔酸加成/脱羧/原位消除得到炔酮化合物(Scheme 4).



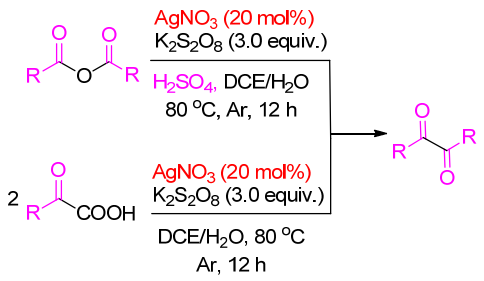
图式 4 Ag(I)催化的双脱羧性偶联反应机理

Scheme 4 Mechanism of Ag(I)-catalyzed double decarboxylative cross-coupling

李金恒课题组[39]最近发展了基于银催化氧化脱羧策略的 1,2-二酮衍生物的合成. 反应分别以 α-酮酸和羧

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

酸酐为底物，生成酰基自由基，通过自身偶联反应构建新的 C(sp^2)—C(sp^2)键，该反应利用了自由基终止脱羧性偶联过程，提供了一种碳碳键增长的新途径(Scheme 5).

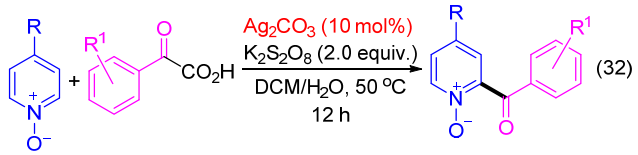


图式 5 银催化的脱羧性反应合成 1,2-二酮

Scheme 5 Silver-catalyzed decarboxylative synthesis of 1,2-diketones

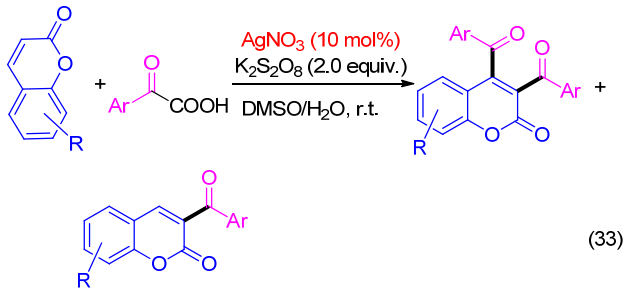
2.2 *α*-酮酸银催化脱羧性 C—H 官能化反应

Muthusubramanian 课题组[40]报道了银催化下吡啶 *N*-氧化物 *α*-位 C—H 键直接酰基化反应，该反应通过 *α*-酮酸的氧化性脱羧自由基历程进行，反应条件温和且官能团耐受性好，适用于高产率地制备 *α*-位酰基化的芳香 *N*-氧化物(Eq. 32).



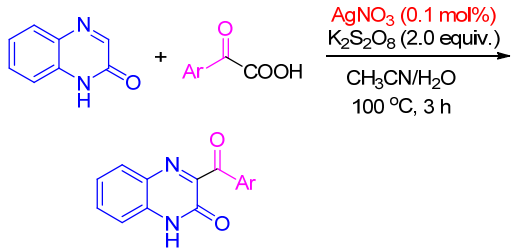
(32)

2015 年，段新华课题组[41]报道了通过银催化下的脱羧性交叉偶联实现香豆素的双酰基化反应. 反应以 *α*-酮酸作为酰基源，提供了一种简单有效地合成 3,4-二酰基和 3-酰基取代的香豆素的方法. 该反应条件也同样适用于喹诺酮类和萘醌，以合成相应的酰基化杂环化合物(Eq. 33).



(33)

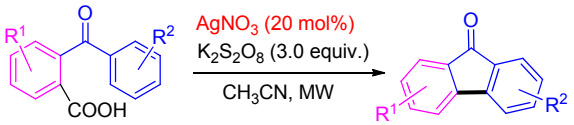
胡跃飞课题组[42]发展了银催化的 2(1*H*)-喹喔啉酮 C—H 键直接酰基化反应，合成了各种 3-酰基-2(1*H*)-喹喔啉酮. 通过银催化的 *α*-酮酸原位氧化脱羧形成的活性酰基自由基，实现高化学选择性的 3-酰基-2(1*H*)-喹喔啉酮的分子多样性合成(Eq. 34).



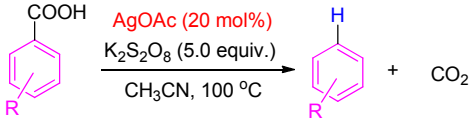
(34)

3 银催化的芳香羧酸自由基脱羧偶联反应

2012 年，Greaney 课题组[43]报道了银催化的脱羧性自由基环化反应以合成芴酮化合物. 反应通过 Ag(I)/$K_2S_2O_8$ 催化体系，实现了苯甲酰苯甲酸的分子内氧化性脱羧环化，首次实现了芳基羧酸作为自由基前体应用于 C—C 键的形成反应中. 反应中通过氘代乙腈的使用抑制了原位质子化副反应的发生(Eq. 35). 同年，该课题组[44]报道了乙腈作为溶剂的银催化的芳香族羧酸的氧化性脱羧质子化反应(Eq. 36).

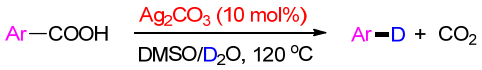


(35)



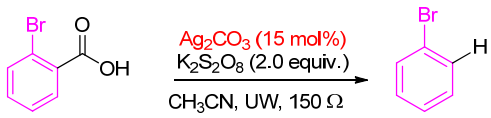
(36)

2012 年，Larrosa 课题组[45]报道了芳香族羧酸的选择性脱羧氘代反应. 在催化量的银盐作用下，以二甲亚砜(DMSO)和重水作为溶剂，邻位取代的芳香族羧酸和杂芳烃羧酸可以顺利发生反应. 该方法具有良好的化学选择性和官能团兼容性，高产率地合成氘代产物(Eq. 37).



(37)

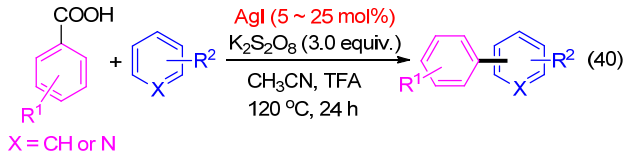
Li 课题组[46]发展了微波辅助的芳香族羧酸的氧化性脱羧反应. 在 Ag_2CO_3 催化剂和 $K_2S_2O_8$ 氧化剂存在下，通过微波辅助实现了芳香羧酸的脱羧质子化和脱羧性碘化反应. 该反应不仅有助于更好地理解相关的脱羧偶联反应，也可以用于合成化学生物学和药物研究中的的区域选择性氘代和碘标记化合物(Eq. 38).



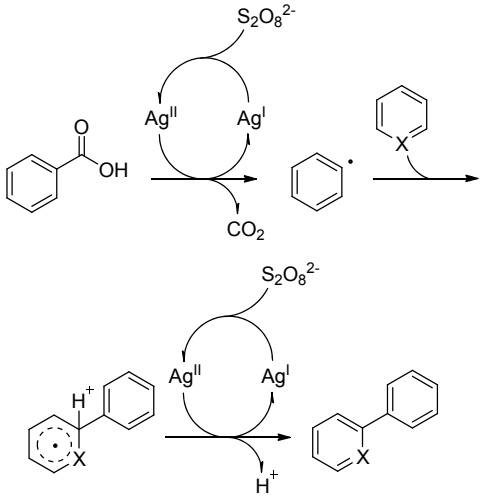
(38)

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

Minisci 反应研究中一大长期挑战是通过芳香族羧酸的氧化脱羧来实现杂芳烃的 C—H 直接芳基化. 2015 年, 苏伟平课题组[47]报道了银催化下通过芳香族羧酸的氧化性脱羧实现了(杂)芳烃的 C—H 直接芳基化反应, 拓展了芳香族羧酸的分子间的 Minisci 反应的类型. 该方法适用于各种芳香族羧酸与缺电子的芳烃或杂芳烃发生脱羧偶联反应, 并且不受芳香族羧酸上取代基的位置的限制, 从而避免传统策略需要使用邻位取代芳香族羧酸的缺点(Eq. 40).



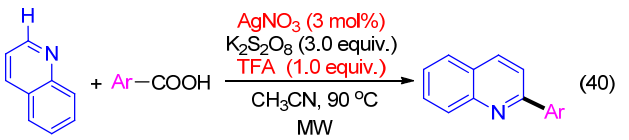
作者推测了反应机理, 过氧化物氧化生成的二价银通过 SET 单电子氧化芳基羧酸, 原位脱羧生成芳基自由基, 进攻吡啶/芳烃生成环己二烯自由基中间体, 经二价银氧化重新芳构化得到联芳烃化合物(Scherme 6).



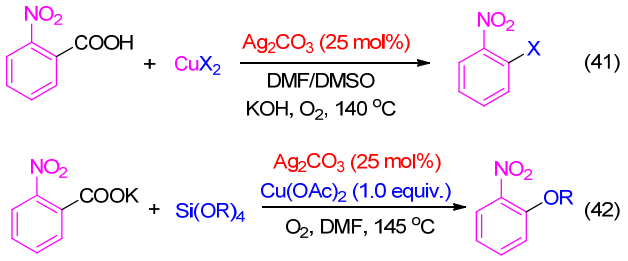
图式 6 Ag(I)催化的脱羧性 C(sp^2)—H 芳基化作用机理

Scheme 6 Mechanism of Ag(I)-catalyzed decarboxylative C(sp^2)—H bond arylation

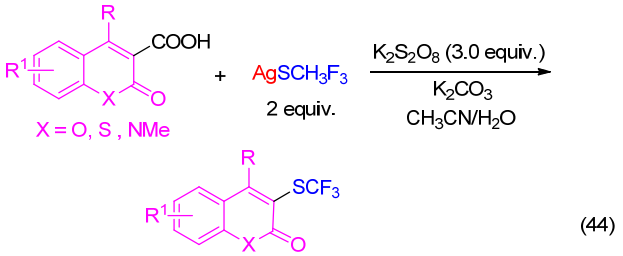
屈凌波课题组[48]以微波为手段, 利用廉价的芳香羧酸作为芳基化试剂, 开发了一种高效的银催化的喹啉的分子间脱羧芳基化反应, 显示出优良的官能团耐受性. 该方法为合成芳基喹啉衍生物提供了一种简便有效的方法, 机理研究表明反应通过自由基历程进行(Eq. 40).



2010 年, 吴劼课题组[49]发展了一种 Ag_2CO_3 催化的芳香羧酸脱羧卤化反应, 为芳基卤化物的合成提供了新的途径. 该银催化的羧酸脱羧卤化反应仅适用于邻硝基芳香羧酸, 反应通过自由基历程进行(Eq. 41). Goossen 课题组[50]报道了芳香羧酸的脱羧性 Chan-Evans-Lam 偶联反应, 提供了区域选择性的合成二芳基醚和芳基烷基醚的新反应策略. 邻硝基取代的芳香羧酸盐与各种硅醚在空气条件下, 以 Ag_2CO_3 作为脱羧反应的催化剂, $Cu(OAc)_2$ 作为偶联试剂, 生成芳基醚类化合物(Eq. 42).



2017 年, Hoover 课题组[51]报道了银促进的香豆素-3-羧酸氧化性脱羧的三氟甲硫化反应. 该方法将羧酸官能团直接转化成 CF_3S 基团, 对 3-三氟甲硫基香豆素类天然产物的合成有广泛的适用性, 产率良好.



3 总结与展望

自由基历程的脱羧性生成碳中心自由基的反应已经在有机合成中具有悠久的历史, 而 Hunsdiecker 卤代脱羧反应和 Barton 脱羧反应则已进入有机化学经典教材中. 然而前者依赖于化学计量的重金属盐, 后者需要形成硫代异羟肟酸酯以活化羧酸来生成自由基中间体, 并且两者都使用了昂贵的起始物和试剂并生成大量废料, 这些都促使有机化学家们寻求实现温和有效的脱羧反应的新条件和新方法. 而 $Ag^+/S_2O_8^{2-}$ 催化体系的发现促进了自由基历程的脱羧性反应的迅速发展, 实现了卤代反应、碳-碳/碳-杂偶联反应、C—H 官能化反应等多种反应类型. 如何根据该催化体系活性中间体的特性, 设计新型自由基反应以及发展与其他催化方式协同活化的反应是该领域今后重点发展的方向.

References

[1] Zhang, Y.; Luo, S.; Zhu, C. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2073 (in Chinese).

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

(张艳, 罗莎, 朱成建, 有机化学, **2012**, *32*, 2073.)
[2] Cheng, Y.; Sun, L. P. *Chin. J. Org. Chem*. **2013**, *33*, 877 (in Chinese).
(成宜娟, 孙丽萍, 有机化学, **2013**, *33*, 877.)
[3] Zheng, Q.-Z.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev*. **2016**, *45*, 4590.
[4] Dai, J.- J.; Wang, G. Z.; Xu, X. L.; Xu, H. J. *Chin. J. Org. Chem*. **2013**, *33*, 2460 (in Chinese).
(戴建军, 王光祖, 徐小岚, 许华建, 有机化学, **2013**, *33*, 2460.)
[5] Fu, Z.-J.; Li, Z. J.; Xiong, Q. H.; Cai, H. *Chin. J. Org. Chem*. **2015**, *35*, 984 (in Chinese).
(付拯江, 李兆杰, 熊起恒, 蔡琥, 有机化学, **2015**, *35*, 984.)
[6] Guan, B.-C.; Xu, X. L.; Wang, H.; Li, X. N. *Chin. J. Org. Chem*. **2016**, *36*, 1564 (in Chinese).
(关保川, 许孝良, 王红, 李小年, 有机化学, **2016**, *36*, 1564.)
[7] Wang, Z.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 4258.
[8] Tan, X.; Song, T.; Wang, Z.; Chen, H.; Cui, L.; Li, C. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 1634.
[9] Yin, F.; Wang, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 10401.
[10] Mizuta, S.; Stenhagen, I. S. R.; O'Duill, M.; Wolstenhulme, J.; Kirjavainen, A. K.; Forsback, S. J.; Tredwell, M.; Sandford, G.; Moore, P. R.; Huiban, M.; Luthra, S. K.; Passchier, J.; Solin, O.; Gouverneur, V. *Org. Lett*. **2013**, *15*, 2648.
[11] Zhang, Q.-W.; Brusoe, A. T.; Mascitti, V.; Hesp, K. D.; Blakemore, D. C.; Kohrt, J. T.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2016**, *55*, 9758.
[12] Patel, N. R.; Flowers, R. A. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 5834.
[13] Hua, A. M.; Mai, D. N.; Martines, R.; Baxter, R. D. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 2949.
[14] Liu, X.; Wang, Z.; Cheng, X.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 14330.
[15] Chen, F.; Hashmi, S. K. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 2880.
[16] Mai, W. P.; Song, G.; Sun, G. C.; Yang, L. R.; Yuan, J. W.; Xiao, Y. M.; Mao, P.; Qu, L. B. *RSC Adv*. **2013**, *3*, 19264.
[17] Cui, L.; Chen, H.; Liu, C.; Li, C. *Org. Lett*. **2016**, *18*, 2188.
[18] Zhu, Y.; Wen, X.; Song, S.; Jiao, N. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 6465.
[19] Xia, X. F.; Zhu, S. L.; Chen, C.; Wang, H.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 1277.
[20] Tan, X.; Liu, Z.; Shen, H.; Zhang, P.; Zhang, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2017**, *139*, 12430.
[21] Zhu, Y.; Li, X.; Wang, X.; Huang, X.; Shen, T.; Zhang, Y.; Sun, X.; Zou, M.; Song, S.; Jiao, N. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 4702.
[22] Liu, C.; Wang, X.; Li, Z.; Cui, L.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc*. **2015**, *137*, 9820.
[23] Hu, F.; Shao, X.; Zhu, D.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2014**, *53*, 6105.
[24] He, B.; Xiao, Z.; Wu, H.; Guo, Y.; Chen, Q. Y.; Liu, C. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 880.
[25] Wang, P.-F.; Wang, X. Q.; Dai, J. J.; Feng, Y. S.; Xu, H. J. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 4586.
[26] Wang, W.; Liu, X.; Wang, X. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1140.
[27] Shi, G.; Shao, C.; Pan, S.; Yu, J.; Zhang, Y. *Org. Lett*. **2015**, *17*, 38.
[28] Zhao, W.-M.; Chen, X. L.; Yuan, J. W.; Qu, L. B.; Duan, L. K.; Zhao, Y. F. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 2018.
[29] Wang, J.; Li, S.; Yang, T.; Yang, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9029.
[30] Mai, W. P.; Sun, B.; You, L. Q.; Yang, L. R.; Mao, P.; Yuan, J. W.; Xiao, Y. M.; Qu, L. B. *Org. Biomol. Chem*. **2015**, *13*, 2750.
[31] Mahajan, P. S.; Mhaske, S. B. *Org. Lett*. **2018**, *20*, 2092.
[32] Xia, R.; Xie, M. S.; Niu, H. Y.; Qu, G. R.; Guo, H. M. *Org. Lett*. **2014**, *16*, 444.
[33] Cheng, K.; Zhao, B.; Qi, C. *RSC Adv*. **2014**, *4*, 48698.
[34] Chang, S.; Wang, J.; Dong, L.; Wang, D.; Feng, B.; Shi, Y. *RSC Adv*. **2017**, *7*, 51928.
[35] Zhang, N.; Yang, D.; Wei, W.; Yuan, L.; Nie, F.; Tian, L.; Wang, H. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 3258.
[36] Wu, S.; Yu, H.; Hu, Q.; Yang, Q.; Xu, S.; Liu, T. *S. Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 4763.
[37] Wang, H.; Guo, L. N.; Duan, X. H. *Chem. Commun*. **2014**, *50*, 7382.
[38] Meng, M.; Wang, G.; Yang, L.; Cheng, K.; Qi, C. *Adv. Synth. Catal*. **2018**, *360*, 1218.
[39] Zou, H.; Li, Y.; Yang, Y.; Li, J.; Xiang, J. *Adv. Synth. Catal*. **2018**, *360*, 1439.
[40] Suresh, R.; Kumaran, R. S.; Senthilkumar, V.; Muthusubramanian, S. *RSC Adv*. **2014**, *4*, 31685.
[41] Wang, H.; Zhou, S. L.; Guo, L. N.; Duan, X. H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 630.
[42] Zeng, X.; Liu, C.; Wang, X.; Zhang, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Org. Biomol. Chem*. **2017**, *15*, 8929.
[43] Seo, S.; Slater, M.; Greaney, M. F. *Org. Lett*. **2012**, *14*, 2650.
[44] Seo, S.; Taylor, J. B.; Greaney, M. F. *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 8270.
[45] Grainger, R.; Nikmal, A.; Cornella, J.; Larrosa, I. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 3172.
[46] Zhan, K.; Li, Y. *Catalysts* **2017**, *7*, 314.
[47] Kan, J.; Huang, S.; Lin, J.; Zhang, M.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed*. **2015**, *54*, 2199.
[48] Yuan, J.; Yang, L.; Mao, P.; Qu, L. *Org. Chem. Front*. **2017**, *4*, 545.
[49] Luo, Y.; Pan, X.; Wu, J. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 6646.
[50] Bhadra, S.; Dzik, W. I.; Goossen, L. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 9938.
[51] Li, M.; Petersen, J. L.; Hoover, J. M. *Org. Lett*. **2017**, *19*, 638.

(Zhao, C.)

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS