自由基化学促进的饱和碳碳单键转化研究进展

吴锦涛 柳忠全*

(南京中医药大学药学院 南京 210023)

摘要 高效的碳碳键转化策略可为清洁能源和循环经济带来革新. 在过去的几十年里, 关于化学活性相对较高的碳碳重键的转化研究取得了较大的发展, 然而, 对于化学惰性较高的碳碳单键的转化研究却进展缓慢. 本综述从有机自由基化学角度, 概述了该领域的研究进展, 旨在让感兴趣的学者迅速了解该领域. 重点介绍了醇醚、胺、芳基烷烃以及饱和烷烃四类化合物中饱和 C—C 键的自由基转化及其机理. 在每一类物质转化中, 分别按照热化学、光化学以及电化学三种引发方式进行阐述.

关键词 自由基化学; 碳碳键活化; 光化学; 电化学; 醇醚; 胺; 芳基烷烃; 饱和烷烃

Advances in Free-Radical Promoted C(sp³)—C(sp³) Bond Conversion

Wu, Jintao Liu, Zhongquan*

(College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023)

Abstract Efficient C—C bond conversion might bring innovation to clean energy and circular economy. In the past several decades, developments of relatively chemical active carbon-carbon multibond conversion have been made. However, the research progress on effective functionalization of inert C(sp³)—C(sp³) bond is heavy going. The advances in this area from a free-radical chemistry point of view are summarized, which can help researchers who are interested in this topic to understand it quickly. The progresses as well as the corresponding mechanisms for free-radical promoted selective cleavage of saturated C—C bonds in alcohols and ethers, amines, aryl alkanes and simple alkanes are demonstrated. In each part, the explorations are depicted according to the initiating manners such as thermochemistry, photochemistry and electrochemistry.

Keywords free-radical chemistry; C—C bond activation; photochemistry; electrochemistry; alcohol and ether; amine; aryl alkane; simple alkane

碳碳(C—C)键是有机分子的结构基础. 发展高效的 C—C 键转化方法将对多个领域产生深远的影响, 如药物合成、石化工业、聚合物降解以及生物质转化等^[1]. 然而 C—C 键大多具有非极性、热力学稳定以及动力学惰性等特性, 使得其在温和条件下, 通常难以发生断裂活化, 尤其是 C(sp³)—C(sp³)键. 以往的研究大多集中于相对活泼的 C—C 键活化, 如 C(sp²)—C(sp²)、C(sp)—C(sp) 键等^[2]. 饱和碳碳单键的选择性官能团化依然极具挑战.

可喜的是, 近年来, 陆续出现了一些关于饱和碳碳单键选择性转化的报道. 尤其是自由基化学策略的巧妙运用, 给该领域的发展带来了希望. 为了让感兴趣的学者迅速了解该领域的研究进展, 特撰此文. 本文主要概

述了在热、光、电化学三种条件下, 醇类、胺类以及芳基烷烃三类化合物中的饱和 C—C 单键, 发生自由基途径的选择性断裂的研究进展.

1 醇/醚类化合物 C(sp³)—C(sp³)键选择性断裂

发展醇类化合物中饱和 C—C 键的绿色高效选择性官能团化新策略, 对木质素、纤维素等生物物质的高效转化利用意义重大. 此外, 有效的醚类化合物中饱和 C—C 键的切断方法对聚醚降解有着重大的参考价值. 正因如此, 此类化合物中 C—C 键活化引起了广泛的关注. 该部分将从热、光、电化学三种引发条件, 对醇/醚类化

* Corresponding author. E-mail: liuzhq@lzu.edu.cn

Received August 23, 2021; revised September 17, 2021; published online September 26, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21971116).

国家自然科学基金(No. 21971116)资助项目.

合物中饱和 C—C 键的自由基选择性切断的研究进展进行阐述^[3].

1.1 热化学条件下醇类化合物 C(sp³)—C(sp³)键自由基选择性断裂

该部分将按照叔醇、仲醇、伯醇分类概述热化学条件下 C—C 键自由基活化的研究进展.

1.1.1 热化学条件下叔醇 C(sp³)—C(sp³)键自由基选择性断裂

叔醇中饱和 C—C 键选择性断裂普遍采用的策略是, 先产生烷氧基自由基, 随后发生 β -裂解而断裂 C—C 键. 值得注意的是, 尽管具有环张力的醇有助于 β -裂解的进行, 但是烷氧自由基并不一定需要具有环张力的结构才能发生 β -裂解, 如叔丁氧自由基可以自发地发生 β -裂解产生相应的甲基自由基和丙酮(Scheme 1). 迄今为止, 通过 β -裂解的方式来实现醇类化合物中 C(sp³)—C(sp³)键选择性断裂已经得到了科研工作者的广泛关注^[3a-3b].

图式 1 叔醇中 C(sp³)—C(sp³)键自由基断裂的主要途径

Scheme 1 Main pathway of C(sp³)—C(sp³) radical breaking in tertiary alcohols

1973 年, Schaafsma 等^[4]报道了一种实现 1-甲氧基环丙醇 C(sp³)—C(sp³)键氧化断裂的新方法(Scheme 2). 1-甲氧基环丙醇 **1** 被 Cu²⁺ 或 Fe³⁺ 盐氧化断裂生成 β -丙酸酯甲基自由基, 与 3-丁烯-2-酮 **2** 发生自由基加成得到加成产物 **3**. 该方法需要过量的缺电子烯烃作为自由基受体, 富电子烯烃容易被 Fe³⁺/Cu²⁺ 盐氧化. 而且, 该反应体系生成烯烃加成产物的产率较低.

图式 2 金属离子促进 1-甲氧基环丙醇氧化开环的主要方法

Scheme 2 Main method for metal ion to promote the oxidation and ring opening of 1-methoxycyclopropanol

1991 年, Narasaka 等^[5]发现, 1-苯基环丙醇经过 2-吡啶羧酸锰 Mn(pic)₃ 单电子氧化、 β -裂解得到 β -羰基自由基 **5**, 与富电子烯烃 **6** 发生自由基加成, 生成的自由基中间体 **7** 被 Mn(pic)₃ 进一步单电子氧化, 得到最终的烯烃加成产物 **8** (Scheme 3). 该反应体系无论是富电子烯烃还是缺电子烯烃, 均能以较好的收率得到相应的烯烃

加成产物. 两年后, Narasaka 等^[6]再次发现双环[4.1.0]庚烷-1-醇 **9** 在 Mn(pic)₃ 氧化条件下可以发生扩环反应, 生成环庚酮底物 **10** (Scheme 4).

图式 3 苯基环丙醇氧化开环的反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism of oxidation ring opening of phenyl cyclopropanol

图式 4 环丙醇底物分子内开环环化反应

Scheme 4 Intramolecular ring-opening and cyclization of cyclopropanols

2013 年, Ilangovan 等^[7]在研究中发现, 环丙醇类化合物在 AgNO₃/K₂S₂O₈ 催化氧化体系下可以生成环丙氧自由基 **11**, β -裂解得到的自由基 **12** 与醌发生自由基加成, 加合物 **13** 再次氧化并脱去一个氢正离子生成最终的产物 **14** (Scheme 5).

图式 5 γ -羰基苯醌合成反应机理

Scheme 5 Synthesis mechanism of γ -carbonyl benzoquinone

环丙醇类化合物之所以能够氧化开环, 取决于其本身较大的环张力特点. 但是, 环张力与环丙醇相似的环

丁醇化合物氧化开环相关研究却屈指可数. 这可能是由于偕二甲基效应, 导致环丁醇类化合物不易氧化开环. 2015 年, 朱晨课题组^[8]报道了在 $\text{AgBF}_4/\text{Selectfluor}$ 催化氧化条件下实现环丁醇化合物 **15** 氧化开环, 得到具有较高化学选择性的 γ -氟化酮化合物 **16** (Scheme 6). 将氟原子引入到分子结构中通常会使得这些化合物发生显著的物理、化学以及生物性质的转变. 因此, 开发研究温和、高效的氟化方法在医药、农药、材料领域具有重要的意义^[9].

图式 6 银催化开环合成 γ -氟代酮

Scheme 6 Silver-catalyzed ring-opening strategy for the synthesis of γ -fluorinated ketones

该反应可能的机理如 Scheme 7 所示, 环丁醇与 Ag(I) 盐结合得到配合物 **17**, 与 Selectfluor 相互作用得到的配合物 **18** 发生均裂, 得到 F-Ag(II) 与环丁氧自由基 **19**, **19** 发生 β -裂解得到互变异构体 **20**, 攫取 F-Ag(II) 中的氟原子得到氟化酮 **16**.

图式 7 γ -氟代酮合成机理

Scheme 7 Plausible mechanism of the synthesis of γ -fluorinated ketones

同年, 朱晨课题组^[10]发现了环丁醇化合物 **21** 在 Mn(OAc)_3 催化条件下被高价碘化物氧化开环, 以较好的收率和区域选择性得到烷基叠氮化物 **22** (Scheme 8). 有机叠氮化合物由于其独特的反应活性, 通常被广泛用作合成含氮分子的合成中间体^[11].

图式 8 锰催化环丁醇氧化叠氮化反应

Scheme 8 Manganese-catalyzed oxidative azidation of cyclobutanols

该反应可能的机理如 Scheme 9 所示, Mn(OAc)_3 、Bipy、 TMSN_3 以及 BI-OH 相互作用得到高价锰配合物 **23**. 随后与环丁醇 **21** 反应得到的配合物 **24**, 经过多次电子转移得到 $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-N}_3$ 配合物 **25** 与环丁氧自由基 **26**. 环丁氧自由基 **26** 发生开环得到互变异构体 **27**, 被叠氮化试剂 **25** 捕获得到目标产物 **22**.

图式 9 环丁醇叠氮化反应机理

Scheme 9 Proposed reaction mechanism of azidation of cyclobutanols

为了进一步证明 Mn(OAc)_3 作催化剂的实用性和通用性, 2016 年, 朱晨等^[12]又报道了环丁醇化合物 **28** 在 Mn(OAc)_3 催化条件下发生 $\text{C(sp}^3\text{)}\text{—C(sp}^3\text{)}$ 键氧化断裂氰基化反应 (Scheme 10). 氰基官能团能够广泛应用于胺类、酰胺类、醛类和羧酸类化合物的制备, 对化工原料的合成具有重要的意义^[13].

1.1.2 热化学条件下仲醇 $\text{C(sp}^3\text{)}\text{—C(sp}^3\text{)}$ 键自由基选择性断裂

2017 年, 王峰课题组^[14]发现在有氧条件下, 醋酸铜

图式 10 锰催化环丁醇氧化开环氰化反应

Scheme 10 Manganese-catalyzed oxidative ring-opening cyanation of cyclobutanols

和 1,10-邻菲罗啉的配合物可以有效地将仲醇 **29** 中 C(sp³)-C(sp³)选择性氧化生成相应的羧酸 **30** (Scheme 11).

图式 11 仲醇 C(OH)-C 氧化断裂生成羧酸

Scheme 11 Oxidative C(OH)-C bond cleavage of secondary alcohols to acids

稳定的硝基自由基, 即二氧化氮, 在化学以及电化学反应中表现了非常重要的催化作用^[15]. 高纯度二氧化氮气体价格较高, 操作较繁琐等因素限制了其应用. 2019 年, 韩布兴课题组^[16]报道了仲醇 **31** 在 NO₂/O₂ 催化氧化条件下, 实现 C(sp³)-C(sp³)键断裂, 并以较高的收率得到相应的羧酸 **32** (Scheme 12). 该方法操作简便、成本低廉, 为扩大硝基自由基在有机合成中的市场前景提供了有力的帮助.

图式 12 二氧化氮催化仲醇 C(OH)-C 键氧化裂解生成羧酸

Scheme 12 Nitrogen dioxide catalyzed aerobic oxidative cleavage of C(OH)-C bond of secondary alcohols to acids

该反应可能的机理如 Scheme 13 所示, 氧气作为氧化剂, 硝酸钠在二甲基亚砜(DMSO)溶剂中分解得到的二氧化氮气体作为氢气接受体和氢原子转移催化剂, 促进底物 **33** 发生氧化生成羰基化合物 **34**. 然后 **34** 在碱性条件下发生烯醇互变生成 **35**, 与二氧化氮发生自由基

加成得到 **36**, 捕获氧气分子, 形成过氧自由基 **37**. 释放二氧化氮, 并发生分子内环化形成二氧丁烷中间体 **38**. 最后, 受热分解生成最终产物 **39**.

次年, 韩布兴课题组^[17]再次报道了仲醇 C(sp³)-C(sp³)键氧化断裂的新方法. 该方法通过使用廉价易得的铜盐作催化剂, 氧气作为氧化剂, 即可将仲醇 **40** 有效地转化成甲基苯甲酸酯类化合物 **41** (Scheme 14). 该仲醇单体广泛地存在于木质素中, 为日后的木质素降解工作提供了重要的研究基础.

1.1.3 热化学条件下伯醇 C(sp³)-C(sp³)键自由基选择性断裂

2016 年, Yang 课题组^[18]报道了在 t-BuONa/O₂ 反应体系中, 伯醇 **42** 在无水的六甲基磷酰胺溶剂中发生连续的 C(sp³)-C(sp³)键断裂, 生成相应的羧酸 **43** (Scheme 15).

2020 年, 高爽课题组^[19]报道了伯醇 **44** 在多相钴纳米颗粒 Co-NC-900/ 氧气催化氧化条件下, 实现了 C(sp³)-C(sp³)键连续的断裂, 生成相应的羧酸甲酯 **45** (Scheme 16).

该反应的主要机理如 Scheme 17 所示, 钴纳米颗粒和氧气分子结合产生活性氧分子 cat. O₂, 伯醇 **44** 在 cat. O₂ 下发生氧化生成醛 **46**. 随后, 醛 **46** 被不断地氧化、分解得到醛 **47**. 亲核试剂 MeOH 对其进行亲核加成得到 **48**, **48** 被进一步氧化得到酯 **45**.

1.2 光化学条件下醇类 C(sp³)-C(sp³)键自由基选择性断裂

该部分将分叔、仲、伯醇概述光化学条件下 C-C 键自由基活化的研究进展.

1.2.1 光化学条件下叔醇 C(sp³)-C(sp³)键自由基选择性断裂

2015 年, Lectka 课题组^[20]报道了在光照条件下, 1,2,4,5-四氰基苯为光敏剂、Selectfluor 为氟源, 环丙醇 **49** 发生氧化开环得到氟化酮 **50** (Scheme 18). 该方法提供了一种条件温和、操作简单的氟化方法, 以较好的收

图式 13 C(OH)-C 键的有氧化裂解和官能团化的可能的反应途径

Scheme 13 Plausible reaction pathway for the aerobic oxidative cleavage and functionalization of C(OH)-C bond

图式 14 C(OH)—C 键的有氧氧化裂解和酯化反应

Scheme 14 Aerobic oxidative cleavage and esterification of C(OH)—C bond

图式 15 伯醇的无金属化学选择性氧化脱同系反应

Scheme 15 Metal-free chemoselective oxidative dehomologation of primary alcohols

图式 16 伯醇中连续的 C(sp³)—C(sp³) 键裂解成酯

Scheme 16 Successive C(sp³)—C(sp³) bond cleavage in primary alcohols to access esters

图式 17 Co-NC-900 催化剂催化氧化伯醇 C—C 键连续裂解成酯可能的反应途径

Scheme 17 Possible reaction pathway of co-nc-900 catalyst for catalytic oxidation of primary alcohol and continuous cleavage of C—C bond to ester

图式 18 光催化环丙醇类化合物的开环氟化反应

Scheme 18 Photocatalyzed ring opening fluorination of cyclopropanols

率和区域选择性得到了最终的目标产物。

该反应可能的机理如 Scheme 19 所示, 1,2,4,5-四氰基苯在光照条件下形成强氧化性的激发态, 单电子氧化环丙醇 **49** 生成阳离子自由基 **51**。脱去一个氢正离子形成的环丙氧自由基 **52**, 发生 β -裂解开环得到互变异构

体 **53**, 最后攫取一个氟原子得到最终的目标产物 **50**。

图式 19 光催化区域选择性 β -氟化反应可能的机理

Scheme 19 Proposed mechanism for photocatalyzed site-selective β -fluorination

2019 年, 朱晨课题组^[21]报道了环丙醇 **54** 与氰醇 **55** 在可见光照射下发生偶联反应合成 1,8-二羰基化合物 **56** 的新策略(Scheme 20)。1,8-二羰基化合物是常见的药物分子结构^[22], 该方法为进一步转化为其它有价值的药物分子提供了有利的帮助。从机理上来看, 环丙醇 **54** 在光照条件下经过单电子氧化、脱氢正离子、 β -裂解开环生成自由基 **57**, 与氰醇 **55** 发生自由基加成生成中间体 **58**。最后, 氰基迁移形成目标产物 **56**。

图式 20 合成 1,8-二羰基化合物反应

Scheme 20 Synthesis of 1,8-dicarbonyl compounds

2016 年, Knowles 课题组^[23]报道了一种新的光催化方法, 通过饱和 C—C 键断裂的方式来实现无环张力的环烷醇 **59** 异构化反应(Scheme 21)。

图式 21 质子耦合电子转移活化强 O—H 键促使环醇催化开环

Scheme 21 Catalytic ring-opening of cyclic alcohols enabled by PCET activation of strong O—H bond

可能的机理如 Scheme 22 所示, 首先, 光照下呈激发态的 $[\text{Ir}]^*$ 单电子氧化环己醇 **59** 得到正离子自由基 **61**. 在碱作用下, 叔羟基和邻近位置的阳离子自由基之间发生质子耦合电子转移(PCET)反应得到了关键的环境氧自由基 **62**. 环境氧自由基降低邻位的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键键能, β -裂解得到 **63**, 攫取苯硫酚中的一个氢原子得到线性酮产物 **60**.

图式 22 质子耦合电子转移催化环醇开环可能的机理

Scheme 22 Possible mechanism of catalytic ring-opening of cyclic alcohols via PCET

2016 年, 陈以昀等^[24]报道了在可见光诱导下, 线性醇 **64** 发生饱和 C—C 键选择性断裂和炔基化反应 (Scheme 23). 该反应体系在未来的化学选择性合成和生物分子研究中具有重大的应用价值.

图式 23 线性醇的选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键裂解炔基化反应

Scheme 23 Selective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ bond cleavage and alkylation of linear alcohols

该反应可能的机理如 Scheme 24 所示, 在可见光诱导下, 呈激发态的 $\text{Ru}(\text{II})^*$ 被 BI-OAc 或者碘苯自由基 $\text{BI}^\bullet$ 氧化得到 $\text{Ru}(\text{III})$. 随后, $\text{Ru}(\text{III})$ 氧化醇 **64** 与 BI-OH 亲核取代形成的中间体 **66**, 释放 BI-OAc 或 BI^+ 以及烷氧自由基 **67**, β -裂解生成烷基自由基 **68**, 并与炔烃发生自由基加成得到炔基化加合物 **65**, 同时释放的自由基 $\text{BI}^\bullet$ 可再次用于氧化 $\text{Ru}(\text{II})^*$, 促进催化循环.

1.2.2 光化学条件下仲醇 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键自由基选择性断裂

尽管光化学对叔醇 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键选择性断裂已

图式 24 线性醇的选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键裂解炔基化反应机理

Scheme 24 Plausible mechanism of selective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ bond cleavage alkylation of linear alcohols

经取得了巨大的进步. 但是, 对于更加普遍、易得的仲醇 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键选择性断裂相关研究却未有报道. 2016 年, 左智伟课题组^[25]实现了常见的无环张力的仲醇, 如 2-甲基环己醇 **69**, $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键选择性断裂氨基化反应 (Scheme 25).

图式 25 光催化 2-甲基环己醇 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键裂解胺化

Scheme 25 Photocatalytic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ bond cleavage and amination of 2-methylcyclohexanol

该反应的可能机理如 Scheme 26 所示, 2-甲基环己醇 **69** 与氯化铈形成的络合物 **71** 在光照条件下形成激发态 **72**, 与氮中心自由基中间体 **75** 进行单电子转移生成络合物 **73**. 络合物 **73** β -裂解生成碳中心自由基 **74**. 高活性自由基 **74** 可以和偶氮二甲酸二苄酯 (DBAD) 发生自由基加成形成氮中心自由基 **75**. 经过单电子还原、氢正离子转移得到最终的氨基化产物 **70**.

2019 年, Knowles 课题组^[26]报道了在光照条件下, 2-甲基环己醇 **76** 发生异构化反应得到正庚醛 **77** (Scheme 27). 该反应是通过质子偶联电子转移过程来活化 O—H 键, 随后烷氧自由基 β -裂解实现饱和 C—C 键断裂来进行的. 该方法生成的醛基化合物相对醇来说, 稳定性较差, 突破了热力学的约束, 对今后的应用合成提供了有力的帮助.

木质素是生物质中主要的芳香成分, 是一个廉价、易获得的精细化学原料比如酚类、芳基醚类等. 目前而言, 实现木质素 C—C 键选择性断裂仍然是一个巨大的

图式 26 2-甲基环己醇裂解及胺化的机理

Scheme 26 Proposed mechanism for the cleavage and amination of 2-methylcyclohexanol

图式 27 光催化 2-甲基环己醇异构化

Scheme 27 Photocatalytic isomerization of 2-methylcyclohexanol

挑战. 2015 年, Hirao 课题组^[27]报道了在可见光诱导下, 通过使用碱金属钒催化剂 **81**, 实现了代表性的木质素模型分子结构 **78** 中 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键选择性断裂, 得到具有应用价值的化工原料芳基醛类 **79**、甲酸酯类 **80** (Scheme 28).

图式 28 钒络合物参与的选择性光催化 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键裂解
Scheme 28 Selective photocatalytic $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond cleavage with vanadium complexes

1.2.3 光化学条件下实现伯醇 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 自由基选择性断裂

2019 年, 柳忠全课题组^[28]报道了在光照条件下, 伯醇 **82** $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键选择性断裂, 实现了芳香杂环化合物 **83** $C-H$ 键烷基化反应 (Scheme 29). 该反应体系无光敏剂以及金属催化剂, 具有较好的官能团耐受性, 尤其是能够实现糖类以及复杂天然产物中的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键选择性断裂, 为生物质转化方面的研究提供了潜在的帮助.

图式 29 伯醇 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂发生杂芳烃 $C-H$ 键烷基化

Scheme 29 Cleavage of $C(sp^3)-C(sp^3)$ bonds in primary alcohols for heteroaryl $C-H$ alkylation

该反应可能的机理如 Scheme 30 所示, 首先, [双(三氟乙酰氧基)碘]苯(PIFA)与伯醇 **82** 发生亲核取代生成 **84**. 光照条件下发生均裂生成碘苯 PhI 和烷氧自由基 **85**, β -裂解得到 **86**, 与质子化的杂环化合物发生自由基加成, 得到正离子自由基 **87**. 经过单电子氧化和脱氢正离子形成铵盐 **88**. 最后, 加入碱淬灭得到最终的烷基化产物.

1.3 电化学条件下醇类 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基选择性断裂

近年来, 有机电化学合成有复兴之势. 有机电化学促进的碳碳键断裂转化主要集中于羧酸的脱羧官能团化^[29]. 然而, 关于电化学条件下的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键转化研究却鲜有报道.

2003 年, Pillai 课题组^[30]报道了用电化学的方式来实现邻二醇 **89** 饱和 $C-C$ 键选择性断裂, 得到了相应的醛. 该方法以 PbO_2/Pb 作电极, 在含有相转移催化剂的两相体系中, 碘酸盐发生氧化得到高碘酸盐, 从而有效地实现了邻二醇的饱和 $C-C$ 键氧化断裂 (Scheme 31).

1.4 醚类化合物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基选择性断裂

2012 年, 柳忠全课题组^[31]在有氧条件下, 以 $Cu(I)$ 盐为催化剂, 实现了 1,4-二氧六环 **91** 中 $C(sp^3)-C(sp^3)$

图式 30 伯醇 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂发生杂芳烃 $C-H$ 键烷基化反应可能的机理

Scheme 30 Possible mechanism of cleavage of $C(sp^3)-C(sp^3)$ bonds in primary alcohols for heteroaryl $C-H$ alkylation

图式 31 电生成的高碘酸盐电催化氧化裂解

Scheme 31 Electrocatalytic oxidative cleavage by electrogenerated periodate

键断裂(Scheme 32). 该方法提供了一个高效、简单的合成策略来得到 α -羰基醚类化合物 **92**.

该反应可能的机理如 Scheme 33 所示, $Cu(I)$ 催化剂在有氧条件下发生自氧化生成过氧化铜自由基中间体, 随后过氧化铜自由基攫取二氧六环 **91** 中的氢原子形成了自由基中间体 **93**, 该步骤是整个反应体系的决速步骤. 自由基 **93** 经过自氧化生成过氧自由基中间体 **94**, 然后与羧酸、醛类底物 **90** 发生一系列反应生成产物 **96**. 同时, 自由基 **94** 亦可不断发生氧化形成自由基 **95**, 然后经过电子转移、 $C-H$ 以及 $C-C$ 键催化活化过程得到目标产物 **92**.

图式 32 铜催化二氧六环的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键有氧氧化裂解
Scheme 32 Copper-catalyzed aerobic oxidative cleavage of $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond of dioxane

2 胺类化合物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基选择性断裂

胺类化合物饱和 $C-C$ 键氧化断裂在药物合成转化研究中扮演着重要的作用^[32]. 大多数情况下, 胺类化合物是通过氧化产生亚胺离子中间体, 水解开环, 实现饱和 $C-C$ 键氧化断裂的. 相比于醇类化合物中 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂. 胺类化合物的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂的研究报道相对较少. 该部分从热、光、电化学三种引发条件, 对胺类化合物中饱和 $C-C$ 键的自由基选择性切断的研究进展进行阐述.

2.1 热化学条件下胺类化合物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基选择性断裂

该部分将按照叔胺、仲胺分类化合物概述热化学条件下 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基活化的研究进展.

2.1.1 热化学条件下叔胺 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基选择性断裂

环烷胺作为氨基烷基自由基中间体前体, 为有价值分子结构的合成提供了重要的帮助. 2018 年, Sarpong 课题组^[33]实现了无环张力的环烷胺 **97** 中 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂氟化反应(Scheme 34). 该方法以四氟硼酸银作为催化剂, Selectfluor 为氟源以及氧化剂, 成功实现了环烷胺开环氟化反应, 突出强调了环烷胺类化合物官能团化及其产物结构多样化的特点.

该反应可能的机理如 Scheme 35 所示, 以 *N*-苯甲酰基哌啶 **98** 为例, 与 $Ag(I)$ 盐发生配位生成配合物 **99**. 随后被 Selectfluor 单电子氧化生成 $Ag(II)$ 和正离子自由基 **100**. $Ag(II)$ 盐单电子氧化 **98** 并被正离子自由基 **100** 攫取一个氢原子得到亚胺离子 **101**. 与此同时, $Ag(II)$ 盐被还原成 $Ag(I)$ 盐, 促进体系催化循环. **101** 与水发生亲电作用得到 *N*-苯甲酰基-2-羟基哌啶 **102**. 接下来, 从以下两种可能的途径进行反应: 其中一条途径是, **102** 形成一个烷氧 $Ag(II)$ 中间体, 发生 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂开环, 得到伯碳自由基 **103**. 随后攫取 Selectfluor 中的氟原子形成最终的产物 **105**. 但是由于反应过程中, 存在脱甲酰基的情况存在. 因此, 推测另一条途径是, **102** 首先发生

图式 33 铜催化二氧六环的 C(sp³)—C(sp³)键有氧化裂解的机理Scheme 33 Mechanism of copper-catalyzed aerobic oxidative cleavage of C(sp³)—C(sp³) bond of dioxane 图式 34 环胺的 C(sp³)—C(sp³)键选择性断裂氟化反应Scheme 34 Deconstructive fluorination of cyclic amines by C(sp³)—C(sp³) bond selective cleavage 图式 35 环胺的 C(sp³)—C(sp³)键选择性断裂氟化反应可能的机理Scheme 35 Possible mechanism of deconstructive fluorination of cyclic amines by C(sp³)—C(sp³) bond selective cleavage

C—N 键氧化断裂得到醛 **104**, 随后被氧化成羧基并发生脱羧氟化反应得到产物 **106**。

同年, Sarpong 课题组^[34]又报道了环烷胺化合物 **107** 通过连续的 C(sp³)—N 和 C(sp³)—C(sp³)键断裂来实现 C(sp³)—X 的构建, 得到相应的卤化产物 **112**。该反应可能的机理如 Scheme 36 所示, Ag(I)在过硫酸钾作用下被氧化成 Ag(II), 过硫酸钾得电子发生异裂生成硫酸根负离子 SO₄²⁻ 以及硫酸根负离子自由基。环烷胺 **107** 被硫酸根负离子自由基攫取一个氢原子得到 α-氨基自由基中间体, 随后被 Ag(II)单电子氧化得到亚胺盐 **108**。与水发生亲电取代得到 **109**, 随后发生 C(sp³)—N 断裂得到醛 **110**, 进一步被氧化成羧酸 **111**。最后, 经过银催化脱羧氟化反应得到最终的目标产物 **112**。

2019 年, Beller 课题组^[35]报道了在空气中, 使用铜催化剂实现叔胺 **113** 中的 C(sp³)—C(sp³)键断裂的通用方法(Scheme 37)。该方法有极好的官能团耐受性, 具有广泛的底物适用性。它们能将胺类化合物转化成相应的酰胺化合物 **114**, 为天然产物以及生物活性分子的官能团化提供了有价值的帮助。

同年, 范学森课题组^[36]报道了醇溶液中, 哌啶类化合物 **115** 在三叔丁基膦四氟硼酸盐和亚硝酸叔丁酯氧化下, 可以发生 C(sp³)—C(sp³)/C(sp³)—C—N 键断裂, 得到 N-亚硝基酯 **116** (Scheme 38)。该方法条件温和, 能够在无金属催化条件下完成, 表现出来良好的官能团耐受性, 是对胺类化合物 C(sp³)—C(sp³)键断裂合成路径很好的补充。

该反应可能的机理如 Scheme 39 所示, 底物 **115** 被三叔丁基膦四氟硼酸盐氧化得到亚胺离子 **117**, 发生 β-H 消除得到烯胺化合物 **118**。然后, 与亚硝酸叔丁酯与醇、水反应过程中产生的 RO·自由基发生加成得到 **119**, 氧化形成亚胺离子 **120**, 水解并开环得到 **121**, 被 NO 自由基捕获得到 **122**。接下来, 在 tBuO·自由基作用下发生

图式 36 环胺的 C(sp³)—C(sp³)键选择性断裂卤化反应可能的机理Scheme 36 Possible mechanism of deconstructive halogenation of cyclic amines by C(sp³)—C(sp³) bond selective cleavage 图式 37 胺类化合物中 C(sp³)—C(sp³)键的催化裂解Scheme 37 Practical catalytic cleavage of C(sp³)—C(sp³) bond in amines

脱羰基化反应得到自由基 **123**, 最后该中间体被水解、氧化得到最终的目标产物 **116**。

2019 年, 贾晓东课题组^[37]也实现了当使用亚硝酸叔丁酯作为氧化剂时, *N,N'*-二芳基哌啶类化合物 **124** 发生 C(sp³)—C(sp³)键断裂, 并以较好的收率得到一系列甲酰胺类化合物 **125** (Scheme 40)。

2.1.2 热化学条件下仲胺 C(sp³)—C(sp³)键选择性断裂

叔胺类化合物中通过热化学方式实现 C(sp³)—

图式 38 亚硝酸叔丁酯促进的哌啶化合物 C—C—N 键的选择性裂解

Scheme 38 Selective cleavage of the C—C—N bonds of piperidines promoted by *t*BuONO

C(sp³)键断裂的工作已经得到了巨大的进展, 在反应过

图式 39 *N*-亚硝基酯合成可能的机理Scheme 39 Proposed mechanism accounting for the formation of *N*-nitroso esters

图式 40 N,N' -二芳基哌嗪饱和 C—C 键的官能团化

Scheme 40 Tunable functionalization of saturated C—C bond of N,N' -diarylpiperazines

程中生成的亲电性的亚胺离子中间体是实现叔胺类化合物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂最关键的步骤,但是,与叔胺相比,仲胺中的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂工作却寥寥无几。

2020 年,王伟课题组^[38]报道了在 CuI/TEMPO/空气催化氧化条件下,实现仲胺 **126** 中邻位 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 断裂,以较高的收率得到相应的产物 N -芳基甲酰胺化合物 **127** (Scheme 41)。该反应条件温和,氧气和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)扮演了决定性的作用。该方法已经成功地应用到基因诱变活性分子和 HSC 活性分子的有机合成中,为日后的生物分子合成路径提供了帮助。

图式 41 仲胺有氧氧化 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂

Scheme 41 Aerobic oxidative $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond cleavage of secondary amines

该反应可能的机理如 Scheme 42 所示,仲胺 **126** 在铜盐以及氧化剂条件下得到亚胺 **128**。由于强吸电子基团的存在,亚胺 **128** 很容易在碱性条件下失去一个氢正离子生成负离子中间体 **129**。随后得到一个氢正离子形成烯胺 **130**,并与氧气分子发生加成反应得到二氧环丁烷中间体 **131**。最终, $O-O/C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂得到目标产物 **127**。

2.2 光化学条件下胺类化合物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键自由基选择性断裂

2012 年, Wang 课题组^[39]报道了邻二胺 **133** 在可见光诱导下与 2-羟乙基丙烯酸酯 **132** 发生自由基聚合反应 (Scheme 43)。该方法在可见光下合成此类活性物质,与工业中使用高压汞灯或金属卤素灯来实现聚合反应相比,具有着节能和环保的巨大优势。

可能的机理如 Scheme 44 所示,在光照以及外部氧化剂条件下,光敏剂 $[Ru]$ 发生 $\{Ru^{2+}-[Ru^{2+}]^+-Ru^+\}$ 氧化还原催化循环,邻二胺 **133** 发生单电子氧化形成正离子自由基中间体 **130**。由于氮杂原子靠近生成的正离子自

图式 42 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂反应机理

Scheme 42 Proposed mechanism for $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond cleavage

图式 43 光催化邻二胺 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂和聚合反应

Scheme 43 Photocatalytic $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond breaking and polymerization of 1,2-diamine

由基中间体 **134**,诱导其发生电子密度的重新排布,随后导致其发生 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂形成 α -氨基自由基中间体 **135**。最后,与 2-羟乙基丙烯酸酯 **132** 发生光聚合反应得到最终的聚合产物 **136**。

2014 年, Zheng 课题组^[40]报道了芳香胺 **137** 在光照催化条件下与苯乙炔 **138** 发生分子间 $[3+2]$ 环化反应,得到了一系列结构多样化的环烷基取代的胺类化合物 **141** (Scheme 45)。该反应机理可能是环丙基苯胺在光照条件下被 $Ru(bpy)_3(PF_6)_2$ 激发态诱导,发生单电子氧化得到正离子自由基中间体 **139**,开环得到亚胺离子中间体 **140**。最后,与苯乙炔 **138** 发生环化反应得到目标产物 **141**。

2021 年,陈以昀课题组^[41]报道了在温和的光催化条件下,酰胺中环烷烃发生 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键选择性断裂/炔基化反应,得到了具有应用价值的氨基炔化合物,为吡啶酮类化合物的制备提供了新的合成策略 (Scheme 46)。

2.3 电化学条件下胺类化合物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂

1984 年, Shono 课题组^[42]报道了溴离子在电化学条件下发生两次单电子氧化,将 1,2-二氨基环己烷 **142** 间接电解氧化得到己二腈 **143** (Scheme 47)。

图式 44 光催化邻二胺 C(sp³)-C(sp³)氧化断裂反应机理Scheme 44 Mechanism of photocatalytic oxidative C(sp³)-C(sp³) cleavage of diamines

图式 45 各种芳胺的[3+2]环化反应

Scheme 45 [3+2] annulation of various arylamines

3 芳基烷烃化合物 C(sp³)-C(sp³)键自由基选择性断裂

发展有效的芳基烷烃中饱和 C—C 键的选择性切断方法, 不仅有利于发展新异的合成策略, 还对进一步研

究聚苯乙烯类高分子材料的降解具有重要意义. 该部分从热、光、电化学三种引发条件, 对芳基烷烃类化合物中饱和 C—C 键的自由基选择切断的研究进展进行阐述.

3.1 热化学条件下芳基烷烃(sp³)C—C(sp³)键自由基选择性断裂

2019 年, 李艳课题组^[43]报道了一个合成不对称的 γ -氨基腈化合物 **145** 的简便方法. 该方法在铜催化条件下, 芳基环丙烷 **144** 经过具有高度选择性的开环反应, 实现了芳基环丙烷的氨基腈基化反应(Scheme 48).

该反应机理如 Scheme 49 所示, 首先铜盐配合物被 *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)氧化生成 Cu(III)—N 配合物 **146**, 该配合物快速分解得到氮中心自由基 **147** 和 Cu(II)

图式 46 环烷基酰胺 C(sp³)-C(sp³)键选择性断裂/炔基化Scheme 46 Selective C(sp³)-C(sp³) cleavage/alkynylation of cycloalkylamides

图式 47 用卤素离子作介质电氧化裂解 1,2-二氨基环己烷

Scheme 47 Electro-oxidation scission of 1,2-diaminocyclohexane using halogen ions as mediators

图式 48 铜催化芳基环丙烷不对称氨基化反应

Scheme 48 Copper-catalyzed asymmetric aminocyanation of arylcyclopropanes

盐配合物 **148**。其中, **148** 与三甲硅氰(TMSCN)转化得到 Cu(II)—CN 金属配合物 **149**。与此同时, 氮中心自由基 **147** 与芳基环丙烷 **144** 发生氧化还原反应得到氮负离子 **151** 和正离子自由基中间体 **150**。随后, 两者发生亲核性开环反应得到自由基中间体 **152**, 结合 Cu(II)—CN 金属配合物 **149** 形成中间体 **153**。最后, 发生还原消除得到具有高度立体选择性的产物 **145**。

图式 49 合成不对称的 γ -氨基腈化合物反应机理

Scheme 49 Mechanism of synthesis of asymmetric γ -amino nitrile compounds

同年, 李艳课题组^[44]报道了在铜盐催化条件下, 以 NFSI 为氧化剂和氨基化试剂, TMSN₃ 为亲核试剂, 成功实现了芳基环丙烷 **154** 氧化开环及氨基化/叠氮化反应, 从而得到了相应的 1,3-二氨基化产物 **155** (Scheme 50)。该反应首次将两个不同的氮源引入到芳基环丙烷中, 为芳基烷烃氧化开环官能团化提供了更多的合成策略。

2021 年, 柳忠全课题组^[45]实现了芳基烷烃 **156** 在 NaNO₂/HCl 体系中发生 C(sp³)—C(sp³) 键选择性断裂反应。可能的机理如 Scheme 51 所示, 亚硝酸钠和盐酸反应产生的亚硝酸快速分解为 NO 和 NO₂。随后 NO 或 NO₂ 从芳基烷烃上 **156** 攫取一个氢原子得到相对稳定的

图式 50 铜催化芳基环丙烷的氨基化/叠氮化反应

Scheme 50 Copper-catalyzed amination/azidation of arylcyclopropanes

苄基自由基中间体 **157**。捕获氧气分子得到过氧自由基中间体 **158**。接着, 经过氢原子转移、过氧化氢 O—O 键均裂的过程得到烷氧自由基 **159**。烷氧自由基 **159** 发生 β -裂解得到烷基自由基中间体 **160** 和芳基酮 **161**, 烷基自由基 **161** 可被进一步氧化得到另一个羰基化合物 **162**。

图式 51 芳基烷烃 C(sp³)—C(sp³)/H 键选择性氧化的反应机理

Scheme 51 Reaction mechanism of site-specific oxidation of C(sp³)—C(sp³)/H Bonds in aryl alkanes

3.2 光化学条件下芳基烷烃 C(sp³)—C(sp³) 键自由基选择性断裂

19 世纪 70 年代, 对于芳基环丙烷的光化学氧化开环研究工作已经有了初步的进展。研究发现, 芳基环丙烷开环主要是通过单电子氧化产生相应的阳离子自由基, 从而实现的开环官能团化^[46]。

2016 年, Lectka 课题组^[47]发现了四种独特的反应条件来实现芳基环丙烷 **163** 氨基化/氟化反应。该四种反应条件是通过得到一个共同的中间体 [R₃N]⁺; 然后得到相同的氨基氟化加合物 **164** (Scheme 52)。

2019 年, König 课题组^[48]报道了在光照条件下, 芳基环丙烷 **165** 氧化开环得到 β -氯羰基化合物 **166** (Scheme 53)。该方法操作简单, 具有较为广泛的官能团耐受性。

图式 52 芳基环丙烷光化学氧化开环氨基化氟化反应

Scheme 52 Photochemical amination and fluorination of aryl cyclopropane by oxidative ring-opening

图式 53 芳基环丙烷在可见光下合成 β -氯酮化合物

Scheme 53 Visible light mediated synthesis of β -chloro ketones from aryl cyclopropanes

该反应体系可能的机理如 Scheme 54 所示, 盐酸和硝酸混合后产生氯气, 在光照条件下发生均裂生成氯自由基. 由于氯自由基自身的缺电子效应, 对底物 **165** 发生单电子氧化形成正离子自由基中间体 **167**. 随后, 氯负离子对自由基中间体 **167** 发生亲核作用使得环丙烷开环形成苄基自由基中间体 **168**. 被氧气捕获生成过氧自由基中间体 **169**, 该中间体可以迅速攫取一个氯原子得到过氧化氯 **170**. 最后, 发生异裂得到最终的目标产物 **166**. 同时, 生成的次氯酸可以与盐酸反应生成氯分子, 继续链式反应.

2020 年, 柳忠全课题组^[49]报道了在光催化条件下, 实现了芳基烷烃 **171** 中 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键选择性断裂, 发生氰基化、过氧化以及氯化反应(Scheme 55). 该方法具

图式 54 合成 β -氯酮的反应机理

Scheme 54 Reaction mechanism of synthesis of β -chloro ketones

图式 55 可见光促进芳烃邻位 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的多种功能化
Scheme 55 Visible-light-promoted diverse functionalization of $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond adjacent to an arene

有条件温和, 底物适用性广泛的特点, 使其成为传统方法难以处理的碳骨架修饰的有效的合成途径.

该反应可能的机理如 Scheme 56 所示, 首先 BIN_3

图式 56 选择性 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键断裂发生硝基化、过氧化和氯化反应的可行的机理

Scheme 56 Plausible mechanism for deconstructive nitrogenation, peroxidation and chlorination by selective $C(sp^3)-C(sp^3)$ bond cleavage

在光照条件下发生单电子还原得到叠氮自由基, 叠氮自由基攫取芳基烷烃 **171** 中苄位上的氢原子得到苄基自由基中间体 **172**. 随后捕获氧气形成过氧自由基中间体 **173**, 进一步发生氢原子转移以及 O—O 键均裂得到烷氧自由基 **174**. β -裂解得到的自由基中间体 **175** 根据不同的反应途径得到不同的官能团化产物.

3.3 电化学条件下芳基烷烃 C(sp³)—C(sp³)键自由基选择性断裂

1970 年, Shono 课题组^[50]报道了苯基环丙烷在甲醇中发生电解, C(sp³)—C(sp³)键选择性氧化断裂并发生 1,3-甲氧基化反应. 但是该反应底物适用性较差, 具有一定的局限性. 该反应可能的机理如 Scheme 57 所示, 苯基环丙烷 **176** 在电化学条件下发生单电子氧化, 芳环失去一个电子形成正离子自由基中间体 **177**. 随后, 由于具有环张力的环丙烷发生 C(sp³)—C(sp³)键断裂形成的相对稳定的中间体 **178** 与具有亲核性的甲醇反应得到正离子中间体 **179**. 最后, 甲醇与中间体 **179** 发生 S_N1 得到最终的目标产物 **180**.

图式 57 电化学氧化苯基环丙烷开环反应机理

Scheme 57 Mechanism of electrochemical oxidation of ring opening of phenylcyclopropane

2004 年, Comminellis 课题组^[51]报道了[1,2-二(对叔丁基苯基)]乙烷(1,2-DPTE)在 CH₃OH/H₂SO₄/H₂O 溶液中发生电化学氧化反应, 实现了 C(sp³)—C(sp³)键断裂甲氧基化(Scheme 58).

图式 58 1,2-DPTE 电化学甲氧基化的反应途径

Scheme 58 Reactional pathways of electrochemical methoxylation of 1,2-di-(*p*-tertbutylphenyl)-ethane

2021 年, 雷爱文课题组^[52]报道了芳基环丙烷 **181** 在

电化学条件下发生 1,3-二氟化、1,3-氧氟化、1,3-二氧化反应. 无论是吸电子基团还是供电子基团取代, 该方法均可以实现芳基环丙烷 1,3-双官能团化. 如 Scheme 59 机理研究表明, 芳基环丙烷阳离子自由基和苄基碳正离子中间体在该反应中起主要作用.

图式 59 芳基环丙烷的电化学 1,3-双官能团化

Scheme 59 Electrochemical 1,3-difunctionalization of arylcyclopropanes

4 环烷烃中 C(sp³)—C(sp³)键的自由基选择性断裂

1996 年, Ishii 课题组^[53]报道了环己烷 **182** 在 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)/Mn(acac)₂/O₂ 催化氧化体系中, 实现饱和 C—C 键断裂, 生成己二酸 **183** (Scheme 60). 己二酸是非常重要的化工原料, 是合成尼龙 66 主要的原料. 该方法提供了更加绿色、高效的原料合成策略, 引起了科研工作者的广泛关注.

图式 60 环己烷氧化开环生成己二酸

Scheme 60 Cyclohexane oxidized to produce adipic acid

2014 年, Hwang 课题组^[54]报道了在紫外光照下, 臭氧直接氧化环己烷 **184** 生成己二酸 **185** (Scheme 61). 该方法氧化过程非常简单、高效, 为己二酸工业原料提供了切实可行的合成策略.

图式 61 臭氧和紫外光催化环己烷合成己二酸

Scheme 61 Cyclohexane to adipic acid by ozone and UV light

2018 年, Onomura 课题组^[55]报道了一种以环己烷 **186** 为原料的无金属直接氧化的方法, 得到高选择性、高收率的己二酸产物 **187** (Scheme 62). 该 NHPI/HNO₃/TFA(三氟醋酸)反应体系可以应用到其它环烷烃的氧化开环中, 从而得到相应的二羧酸化合物. 该反应方法可以在常温、常压下进行, 操作简便且无需任何特殊实验设备, 为己二酸合成提供了新的合成策略.

图式 62 环己烷有机催化氧化合成己二酸

Scheme 62 Synthesis of adipic acid via organocatalytic direct oxidation of cyclohexane

5 结论与展望

本综述从热、光以及电化学三种方式促进的自由基化学角度, 简要概括了饱和 C(sp³)—C(sp³)键断裂转化研究进展. 可以看出, 目前绝大部分的研究集中在醇、醚、胺以及芳基烷烃等小分子中某个单一的 C(sp³)—C(sp³)键的官能团化. 对于大分子甚至高分子中多个饱和 C—C 单键的连续断裂转化成小分子依然极具挑战. 因此, 将自由基化学切断 C—C 键的策略应用于聚合物降解和生物质转化研究值得期待.

References

- [1] For Selected reviews on C—C bond cleavage, see:
 - (a) Drahl, M. A.; Manpadi, M.; Williams, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 11222.
 - (b) Allpress, C. J.; Berreau, L. M. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 3005.
 - (c) Dong, G. In *C—C Bond Activation*, Vol. 346, Springer, Berlin, **2013**, pp. 195~232.
 - (d) Chen, F.; Wang, T.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8613.
 - (e) Marek, I.; Masarwa, A.; Delaye, P.; Leibeling, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 414.
 - (f) Chen, P.; Billett, B. A.; Tsukamoto, T.; Dong, G. *ACS Catal.* **2017**, 7, 1340.
 - (g) To, C. T.; Chan, K. S. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 1702.
 - (h) Kim, D.; Park, W.; Jun, C. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8977.
 - (i) Fumagalli, G.; Stanton, S.; Bower, J. F. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9404.
 - (j) Song, F.; Gou, T.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7078.
 - (k) Sivaguru, P.; Wang, Z.; Zanon, G.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 2615.
 - (l) Wang, B.; Perea, M. A.; Sarpong, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 18898.
 - (m) Dai, P.-F.; Wang, H.; Cui, X.-C.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 896.
 - (n) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 506.
 - (o) Wang, J. H.; Blaszczyk, S. A.; Li, X.; Tang, W. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 110.
 - (p) Murakami, M.; Ishida, N. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 264.
- [2] For selected recent reports on C(sp²)—C bond cleavage, see:
 - (a) Xia, Y.; Lu, G.; Liu, P.; Dong, G. *Nature* **2016**, 539, 546.
 - (b) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Wang, P.-Z.; Yang, M.-N.; Liang, D.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 738.
 - (c) Dauncey, E. M.; Morcillo, S. P.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 744.
 - (d) Liu, J.; Qiu, X.; Huang, X.; Luo, X.; Zhan, C.; Wei, J.; Pan, J.; Liang, Y.; Zhu, Y.; Qin, Q.; Song, S.; Jiao, N. *Nat. Chem.* **2019**, 11, 7.
 - (e) Smaligo, A. J.; Swain, M.; Quintana, J. C.; Tan, M. F.; Kim, D. A.; Kwon, O. *Science* **2019**, 364, 681.
 - (f) Hicks, J.; Vasko, P.; Goicoechea, J. M.; Aldridge, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 11000.
 - (g) Liu, J.; Zhang, C.; Zhang, Z.; Wen, X.; Dou, X.; Wei, J.; Qiu, X.; Song, S.; Jiao, N. *Science* **2020**, 367, 281.
 - (h) Swain, M.; Sadykhov, G.; Wang, R.; Kwon, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 17565.
 - (i) Wang, G.; Guo, Y.; Wan, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 645 (in Chinese).
 - (j) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (k) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (l) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (m) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (n) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (o) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (p) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (q) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (r) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (s) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (t) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (u) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (v) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (w) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (x) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (y) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
 - (z) Wang, M.; Wu, Y.; Yao, J.; Deng, L.; Pan, Y.; Huang, K.; Tang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3223 (in Chinese).
- [3] For selected reviews on cleavage of C—C bond in alcohols and/or ethers, see:
 - (a) Ishida, N.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1692.
 - (b) Jia, K.; Chen, Y. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6105.
 - (c) Wang, M.; Ma, J.; Liu, H.; Luo, N.; Zhao, Z.; Wang, F. *ACS Catal.* **2018**, 8, 2129.
 - (d) Wu, X.; Zhu, C. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1620.
 - (e) McDonald, T. R.; Mills, L. R.; West, M. S.; Rousseaux, S. A. L. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 3.
 - (f) Lutz, M. D. R.; Morandi, B. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 300.
- [4] Schaafsma, S. E.; Jorritsma, R.; Steinberg, H.; de Boer, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 11, 827.
- [5] Iwasawa, N.; Hayakawa, S.; Isobe, K.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1991**, 20, 1193.
- [6] Iwasawa, N.; Funahashi, M.; Hayakawa, S.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1993**, 22, 545.
- [7] Ilangoan, A.; Saravanakumar, S.; Malayappasamy, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4968.
- [8] Zhao, H.; Fan, X.; Yu, J.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3490.
- [9] (a) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 214.
 (b) Rozen, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2433.
 (c) Sanford, G. J. *Fluorine Chem.* **2007**, 128, 90.
 (d) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305.
 (e) Furuya, T.; Kuttruff, C. A.; Ritter, T. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* **2008**, 11, 803.
 (f) Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F. *Chem. Commun.* **2009**, 7465.
 (g) Furuya, T.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *Synthesis* **2010**, 1804.
 (h) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, 473, 470.
 (i) Hollingworth, C.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2929.
 (j) Tredwell, M.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 11426.
 (k) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 8214.
 (l) Li, Y.; Wu, Y.; Li, G.-S.; Wang, X. S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1412.
 (m) Brooks, A. F.; Topczewski, J. J.; Ichishi, N.; Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4545.
- [10] Ren, R.; Zhao, H.; Huan, L.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 12692.
- [11] (a) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.,*

- Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- (b) Lapointe, G.; Kapat, A.; Weidner, K.; Renaud, P. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1633.
- [12] Ren, R.; Wu, Z.; Xu, Y.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2866.
- [13] (a) Michelin, R. A.; Mozzon, M.; Bertani, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 299.
- (b) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771.
- (c) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1.
- [14] Wang, M.; Lu, J.; Li, L.; Li, H.; Liu, H.; Wang, F. *J. Catal.* **2017**, *348*, 160.
- [15] (a) Wertz, S.; Studer, A. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3116.
- (b) Cao, Q.; Dornan, L. M.; Rogan, L.; Hughes, N. L.; Muldoon, M. *J. Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4524.
- (c) Nutting, M. J.; Rafiee, E.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4834.
- (d) Shibuya, M.; Shibuta, T.; Fukuda, H.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5010.
- [16] Liu, M.; Zhang, Z.; Song, J.; Liu, S.; Liu, H.; Han, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 17393.
- [17] Liu, M.; Zhang, R.; Yan, J.; Liu, S.; Liu, H.; Liu, Z.; Wang, W.; He, Z.; Han, B. *Chem* **2020**, *6*, 3288.
- [18] Kim, S. M.; Shin, H. Y.; Kim, D. W.; Yang, J. W. *ChemSusChem* **2016**, *9*, 241.
- [19] Luo, H.; Wang, L.; Shang, S.; Li, G.; Lv, Y.; Gao, S.; Dai, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19268.
- [20] Bloom, S.; Bume, D. D.; Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8060.
- [21] Ji, M.; Wu, Z.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2368.
- [22] (a) Kirsch, S. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2076.
- (b) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213.
- [23] Yayla, G. H.; Wang, H.; Tarantino, K. T.; Orbe, H. S.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10794.
- [24] Jia, K.; Zhang, F.; Huang, H.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1514.
- [25] Guo, J.; Hu, A.; Chen, Y.; Sun, J.; Tang, H.; Zuo, Z. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *128*, 15319.
- [26] Ota, E.; Wang, H.; Frye, N. L.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1457.
- [27] Gazi, S.; Ng, W. K. H.; Ganguly, R.; Moeljadi, A. M. P.; Hirao, H.; Soo, H. S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7130.
- [28] Wang, Y.; Yang, L.; Liu, S.; Huang, L.; Liu, Z. Q. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4568.
- [29] Shi, S.; Liang, Y.; Jiao, N. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 485.
- [30] Khan, F. N.; Jayakumar, R.; Pillai, C. N. J. *Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *195*, 139.
- [31] Liu, Z.; Zhao, L.; Shang, X.; Cui, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3218.
- [32] For selected reviews on cleavage of C—C bond in amines, see:
- (a) Morcillo, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14044.
- (b) Sokolova, O. O.; Bower, J. F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 80.
- [33] Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. *Science* **2018**, *361*, 171.
- [34] Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. *Nature* **2018**, *564*, 244.
- [35] Li, W.; Liu, W.; Leonard, D. K.; Rabeah, J.; Junge, K.; Brückner, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10693.
- [36] He, Y.; Zheng, Z.; Liu, Y.; Qiao, J.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1676.
- [37] He, K.; Zhang, T.; Zhang, S.; Sun, Z.; Zhang, Y.; Jia, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5030.
- [38] Yu, Y.; Zhang, Y.; Sun, C.; Shi, L.; Wang, W.; Li, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2725.
- [39] Cai, S.; Zhao, X.; Wang, X.; Liu, Q.; Li, Z.; Wang, D. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8050.
- [40] (a) Nguyen, T. H.; Morris, S. A.; Zheng, N. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2831.
- (b) Morris, S. A.; Wang, J.; Zheng, N. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1957.
- (c) Cai, Y.; Wang, J.; Zhang, Y.; Li, Z.; Hu, D.; Zheng, N.; Chen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12259.
- [41] Liu, Z.; Wu, S.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10565.
- [42] Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6075.
- [43] Yang, S.; Wang, L.; Zhang, H.; Liu, C.; Zhang, L.; Wang, X.; Zhang, G.; Li, Y.; Zhang, Q. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 716.
- [44] Wang, L.; Wang, X.; Zhang, G.; Yang, S.; Li, Y.; Zhang, Q. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2934.
- [45] Zhao, J.; Shen, T.; Sun, Z.; Wang, N.; Yang, L.; Wu, J.; You, H.; Liu, Z. Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4057.
- [46] (a) Rao, V. R.; Hixson, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6458.
- (b) Hixson, S. S.; Garrett, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4872.
- [47] Pitts, C. R.; Ling, B.; Snyder, J. A.; Bragg, A. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6598.
- [48] Petzold, D.; Singh, P.; Almqvist, F.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8577.
- [49] Wang, Y.; Wang, N.; Zhao, J.; Sun, M.; You, H.; Fang, F.; Liu, Z. Q. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6603.
- [50] Shono, T.; Matsumura, Y. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4157.
- [51] Zollinger, D.; Griesbach, U.; Putter, H.; Cominellis, C. *Electrochem. Commun.* **2004**, *6*, 605.
- [52] Peng, P.; Yan, X.; Zhang, K.; Liu, Z.; Zeng, L.; Chen, Y.; Zhang, H.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3075.
- [53] Ishii, Y.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Nakayama, K.; Nishiyama, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4520.
- [54] Hwang, K. C.; Sagadevan, A. *Science* **2014**, *346*, 1495.
- [55] Matsumoto, Y.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Nishida, K.; Onomura, O. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1312.

(Lu, Y.)