

烯基自由基参与的分子内氢原子转移反应的新进展

乐柏佟^a 吴新鑫^a 朱晨^{*,a,b}^(a) 苏州大学材料与化学化工学部 江苏省有机合成重点实验室 苏州 215123^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 天然产物有机合成重点实验室 上海 200032

摘要 近年来烯基自由基引发的氢原子转移反应受到了广泛的关注. 利用该策略可以实现自由基成环反应和区域选择性的远程 sp^3 碳氢键官能化反应, 包括碳氢键烯基化、炔基化、卤化及芳基化等反应. 在该类反应中, 烯基自由基的产生方式由传统的烯基卤化物单电子还原, 拓展到通过外加自由基对炔基的加成. 这些反应依据底物类型的不同, 机理路径也有所不同. 通常情况下, 攫氢产生的烷基自由基会重新加成到烯烃上, 实现成环反应. 如果以炔丙醇作为底物, 成环后形成的烷基自由基易发生开环反应实现烯基迁移. 当以非末端炔烃为底物时, 可能发生分子间的自由基官能化反应. 烯基自由基参与氢原子转移反应具有区域选择性佳、原子经济性好以及反应模式多样等优点. 对该研究领域的近期进展进行了综述.

关键词 自由基反应; 碳氢键活化; 氢迁移; 官能团迁移; 烯基自由基

Recent Advances in Vinyl Radical-Mediated Hydrogen Atom Transfer

Yue, Baitong^a Wu, Xinxin^a Zhu, Chen^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Jiangsu 215123^(b) Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

Abstract In recent years, vinyl radical-mediated hydrogen atom transfer (HAT) has received increasing attention. This protocol provides an efficient pathway for radical cyclization and regioselective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bond functionalization including vinylation, alkynylation, halogenation, arylation, etc. Generally, vinyl radicals are generated from single electron reduction of vinyl halides or the addition of extra radical to alkynes. The reaction pathways depend on substrates. For example, the resulting alkyl radical arising from vinyl radical-mediated HAT process is prone to be intramolecularly re-added to alkene, leading to cyclic products. When employing specific propargyl alcohols as substrates, the cyclic alkyl radical intermediate undergoes β -scission of C—C bond to realize vinyl migration. In addition, intermolecular radical trapping usually occurs by using internal alkynes. The transformation based on vinyl radical-mediated HAT features high regioselectivity, good atom-economy, and broad diversity of reaction modes. The recent advances in the research area are summarized.

Keywords radical reaction; C—H bond functionalization; 1,5-hydrogen atom transfer; functional group migration; vinyl radical

sp^3 碳氢键的直接官能团化是有机合成中常见且高效的重要策略之一^[1]. 近年来随着自由基化学的发展, 自由基诱导的氢转移策略为实现远端的区域选择性碳氢键官能团化提供了新思路^[2]. 氢原子转移反应因其具有高效的区域选择性并与传统的过渡金属催化碳氢键活化形成互补, 逐渐引起了有机化学家们的关注. 其中, 以氧、氮和其他杂原子为中心的自由基中间体已经具备

了一定的研究基础. 例如, Barton 等^[3]利用醇生成亚硝酸酯作为氧中心自由基前体, 实现了远端区域选择性的碳氢键官能化; Hofmann-Löffler-Freytag 反应也正是通过原位形成的氮卤化物均裂生成氮自由基, 实现后续碳氢键卤化以及吡咯烷骨架的构建^[4]. 但是碳中心自由基参与的氢原子转移反应, 尤其是烯基自由基, 却很少被报道, 这是因为烯基自由基的产生方式较少, 反应活性

* Corresponding author. E-mail: chzhu@suda.edu.cn

Received August 17, 2021; revised October 5, 2021; published online October 14, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21971173).

国家自然科学基金(No. 21971173)资助项目.

较高以及反应模式单一等. 直到 20 世纪 60 年代, Heiba 和 Dessau^[5]报道了烯基自由基参与的分子内氢原子转移及环化反应构建五元环的方法学. 他们利用三氯化碳自由基加成到炔烃上产生烯基自由基. 机理验证实验表明, 烯基自由基随后发生了分子内的 1,5-氢原子转移及环化反应, 最后脱去氯自由基生成产物. 随后, 为探究该类反应在有机合成上的实用性, Curran 课题组^[6]将烯基自由基作为活性中间体应用于有机转化中. 在该类反应中, 烯基自由基主要是从烯基卤化物通过三丁基锡自由基攫氢的方式产生. 随后, Reiser^[7], Renaud^[8]以及 Gevorgyan 等^[9]基于类似的脱卤产生烯基自由基的策略, 也发展了一系列氢转移/环合反应. 其中, Renaud 课题组^[10]曾在 2008 年对烯基自由基参与的氢原子转移和环化构建五元环反应进行了详细的综述, 并介绍了不同的烯基自由基产生方式, 如烯基卤化物的还原以及碳、锡、氧、氮、硫、磷等外加自由基源对炔烃的加成. 近年来, 随着自由基化学的快速发展, 利用外加自由基对炔烃的加成产生烯基自由基的方式高效且多样, 因此该方法也受到了很多有机化学家们的关注. 本文将对近期烯基自由基在氢原子转移反应中取得的研究进展进行综述.

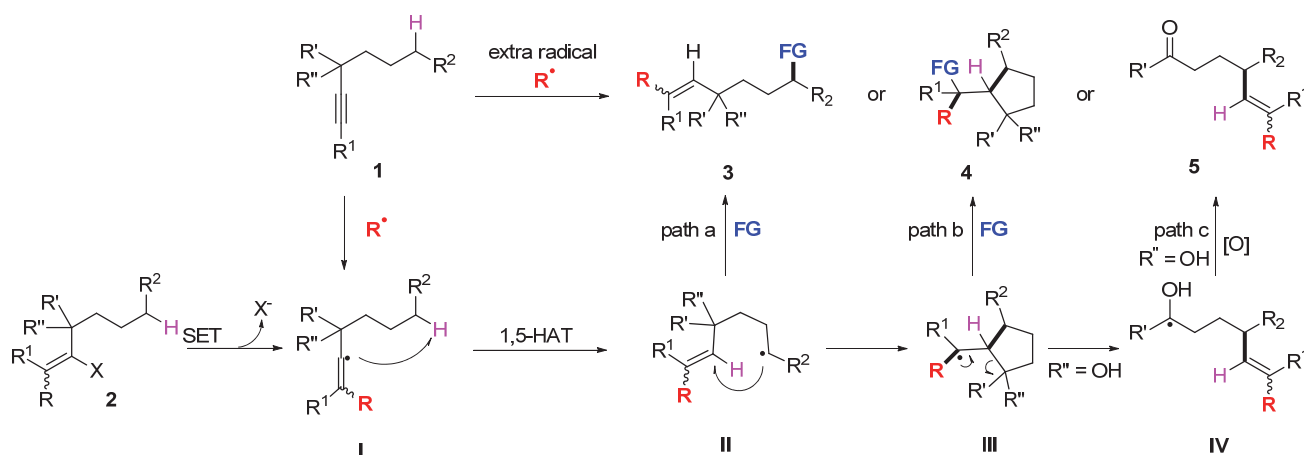
通过外加自由基对炔烃的加成, 进而引发氢原子转移, 后续的反应主要分为三类(Scheme 1): (1)经典的环合路径, 产生的自由基中间体 **II** 经过分子内加成得到环状自由基 **III**, 随后该自由基被捕获得到五元环状化合物 **4** (path b). 这类反应模式比较常见, 大部分的相关报道基于该反应途径. (2)分子间的官能团化反应. 由于自由基中间体 **II** 更易被分子内的烯炔捕获, 因此通过分子间的官能团化反应得到链式的产物 **3** (path a)具有一定的难度. (3)当底物为炔丙醇时, 环状自由基中间体 **III** 会进一步开环得到烯基迁移的产物 **5**, 从而实现区域选择性的 sp^3 碳氢键烯基化反应(path c). 此外, 传统的烯

基自由基产生方式也可由烯基卤化物 **2**, 经过单电子转移过程产生. 本文将按照产物的三种类型以及不同的烯基自由基产生方式进行介绍. 由于篇幅有限, 其他反应类型^[11]就不在本文进行讨论.

1 烯基自由基参与的 1,5-氢迁移策略在成环反应中的应用

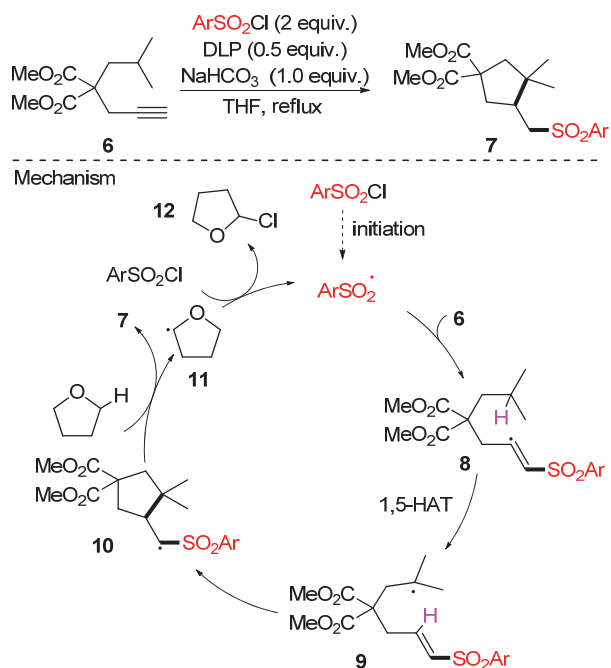
环状化合物是天然产物、药物和有机材料的重要结构单元, 如五元碳环化合物和[6.6.5]多环化合物等. 因此该类结构的高效构建是有机合成中重要的研究内容之一. 自由基参与的成环反应由于其高效、多样性等优点, 一直备受合成化学家们的青睐.

2007 年, Renaud 课题组^[8a]报道了烯基自由基参与的区域选择性 sp^3 碳氢键官能团化反应, 成功构建了吡咯里西啶生物碱骨架. 他们利用苯硫自由基作为外加自由基源加成至炔烃上原位生成烯基自由基. 后者区域选择性地从 N 的 α -位攫氢产生烷基自由基, 再经过分子内环合形成双环骨架. 最后, 与另一分子 PhSH 发生分子间的氢原子转移得到目标产物. 随后, 该课题组^[8b]基于类似的策略发展了炔烃的氢磺酰化方法(Scheme 2), 同时构建了五元环状化合物 **7**. 与之前不同的是: (1)参与反应的 sp^3 碳氢键的范围更广, 既可以是普通的三级碳氢键, 也可以是苄位或者酯基、酮羰基、氧原子的 α -位碳氢键; (2)四氢呋喃(THF)作为氢源实现烷基自由基物种 **10** 的氢化, 同时, 产生的自由基中间体 **11** 攫取芳基磺酰氯中的氯原子, 进一步维持链式反应. 最近, 孙培培课题组^[8c]以苯基亚磺酸钠为磺基自由基源, 利用类似策略实现了苄位碳氢键的官能化反应以及苯并五元环的构建.



图式 1 通过烯基自由基参与的氢转移策略实现三类转化

Scheme 1 Three types of transformations involving vinyl radical-mediated HAT



图式 2 烯基自由基诱导的炔烃氢磺酰化反应

Scheme 2 Vinyl radical-induced hydrosulfenylation of alkyne

2015 年, 李金恒课题组^[12]报道了利用烯基自由基参与的[2+2+1]环化策略快速构建多环化合物的方法. 他们以二芳基炔 **13** 和醚类化合物 **14** 为底物, 过氧化苯甲酸叔丁酯(TBPB)作为攫氢试剂, 110 °C 条件下实现了目标产物[6.6.5]稠环化合物 **15** 的构建(Scheme 3). 该反

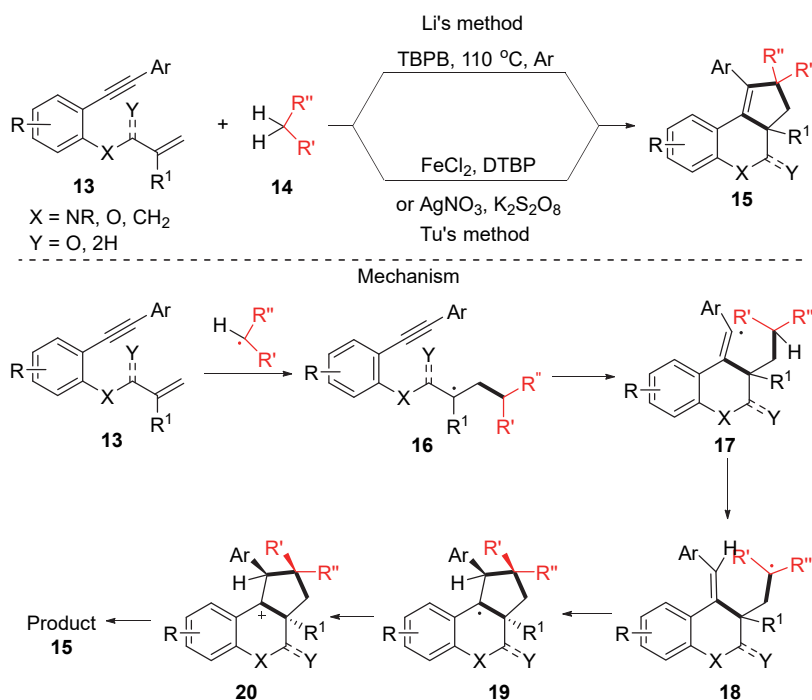
应无需使用过渡金属, 且烯炔底物适用范围较广. 底物 **13** 连接烯炔与苯基的基团既可以是酰胺, 也可以是酯、醚甚至是普通烷基.

几乎同时, 屠树江课题组^[13]以铁盐或银盐作为催化剂, 也实现了类似的转化, 并进一步延伸和拓展了烷基自由基前体. 除了上述醚类底物, 该策略还适用于环烷烃、1,3-二酮和二酰胺.

该类反应可能的机理路径是: 首先烷基自由基选择性加成至末端烯炔上生成自由基中间体 **16**, 随后该自由基分子内加成至炔炔上得到烯基自由基 **17**, 进而引发后续的 1,5-氢迁移以及再环化过程生成苯基自由基 **19**, 最后经过氧化脱质子过程生成稠环产物 **15**.

2019 年, 许鹏飞课题组^[18]以 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺保护的脂肪酸作为烷基自由基源, 在可见光催化的条件下也实现了 1,6-烯炔参与的[2+2+1]环合反应.

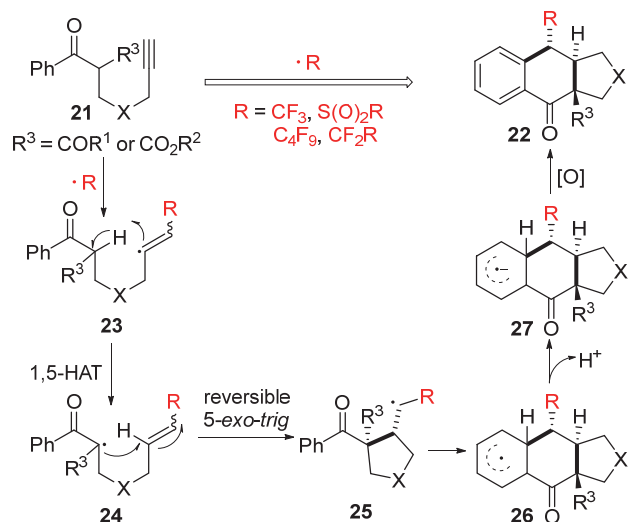
由于含有多个立体中心的复杂碳或杂原子多环体系是天然产物和药物分子常见且重要的结构单元之一, 相应的合成方法开发一直以来都是有机合成领域的研究热点之一. 虽然该领域的研究已经取得了一些进展, 但是依然存在着一些具有挑战性的问题未得到充分解决, 如有限的底物范围、步骤经济性不佳和原料不易得. 因此, 开发一种高效的方法合成功能上、骨架上和立体化学上多样化的三环结构是非常亟需的. 2016 年, 刘心元课题组^[19]利用烯基自由基参与的高效成环策略设计了含有炔炔的底物 **21**, 并成功实现了多环骨架的构建



图式 3 烯基自由基参与的多步串联环化反应

Scheme 3 Vinyl radical-mediated cascade reaction for constructing fused ring

(Scheme 4). 该策略具有良好的兼容性, 适用于多种外加自由基, 如二氟、三氟、全氟烷基以及砷基自由基等. 该反应是由外加自由基对带有炔基的芳基酮底物 **21** 的加成引发, 进而发生烯基自由基参与的攫氢/自由基环合反应, 立体选择性地得到了自由基中间体 **25**. 随后, 该自由基被分子内的苯环捕获生成中间体 **26**. 最后, 脱氢氧化后生成目标产物 **22**. 该策略实现了三环结构的多样化合成, 同时, 也为产物后期的官能团化提供了可能.



图式 4 烯基自由基参与的 6(5)-6-5 稠环构建

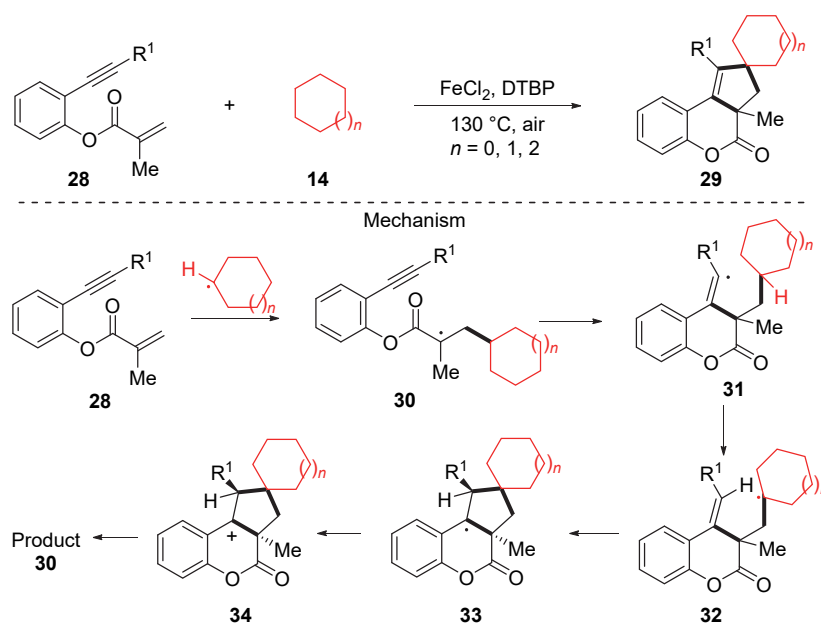
Scheme 4 Vinyl radical-mediated construction of 6(5)-6-5 fused ring

2016 年, 屠树江与姜波课题组^[14]在先前工作的基

础上, 以丙烯酸酯 **28** 和环烷烃为底物, 二叔丁基过氧化物 (DTBP) 作为攫氢试剂, 130 °C 条件下构建了 [6.6.5] 稠环化合物 **29** (Scheme 5). 该策略也为螺环结构的引入提供了新思路, 其反应机理路径与 Scheme 4 相似, 在此不做赘述. 此外, 当以对甲苯磺酰肼为芳基自由基源时, 还可以构建 [6.6.6.6] 稠环化合物.

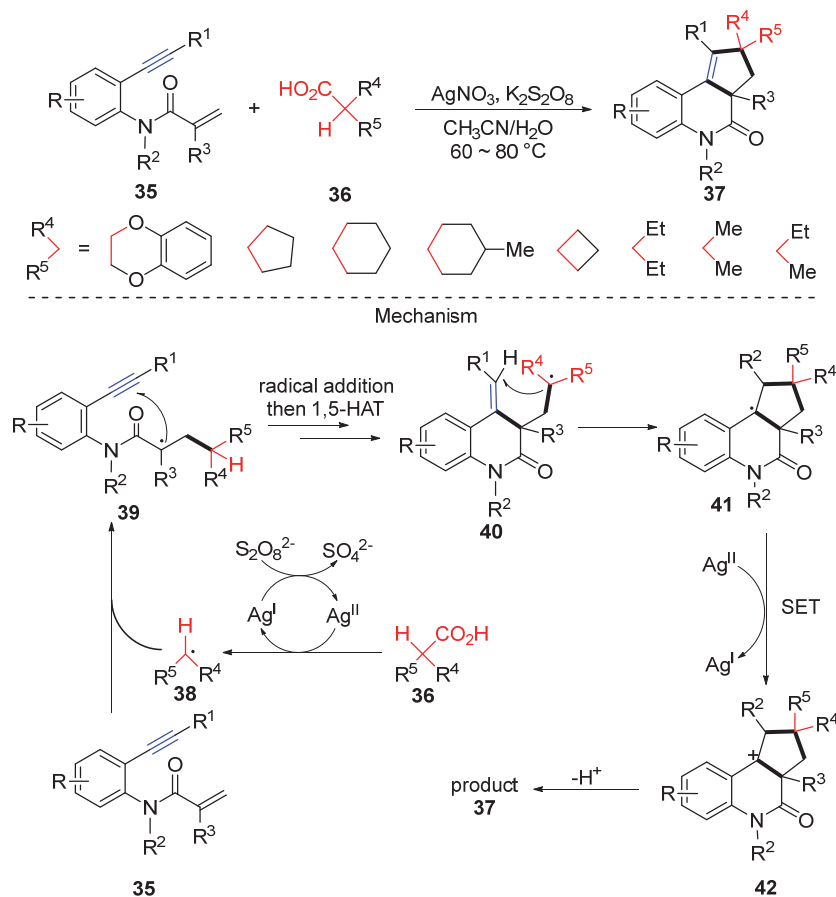
通过脂肪酸脱羧产生烷基自由基作为外加自由基源也被认为是一种巧妙的手段. 由此, 同年该课题组^[15]又报道了银盐催化的脂肪酸 **36** 与二芳基炔酰胺 **35** 的多步串联环化反应生成 [6.6.5] 稠环化合物的方法 (Scheme 6). 该反应采用硝酸银和过二硫酸钾作为氧化还原催化体系, 乙腈和水作为溶剂, 60~80 °C 条件下生成目标产物分子 **37**. 该反应羧酸底物适用范围广, 既可以是 2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-2-羧酸, 也可以是含有环烷烃的羧酸以及普通的链式烷基羧酸. 该反应成功构建了 3,4-二氢喹啉-2(1*H*) 多环化合物, 且具有很好的非对映选择性. 该反应的机理是: 首先, 二价银离子单电子氧化羧酸底物脱羧生成烷基自由基, 再选择性地加成到末端烯炔上, 生成自由基中间体 **39**, 随后该自由基分子内加成到炔基上并发生 1,5-氢原子转移得到烷基自由基 **40**, 进而引发后续再环化过程生成苄基自由基 **41**, 最后经过氧化脱质子过程生成稠环产物 **37**.

2018 年屠树江课题组^[16]以 β -炔基丙烯酸酯 **43** 和 α -溴代酸酯 **44** 为底物构建了 [6.5.6] 稠环化合物 (Scheme 7). 该反应采用 *fac*-Ir(ppy)₃ 作光催化剂, 碳酸钾作碱, 乙腈作溶剂, 室温下蓝光照射的条件下生成目标产物 **45**. 该



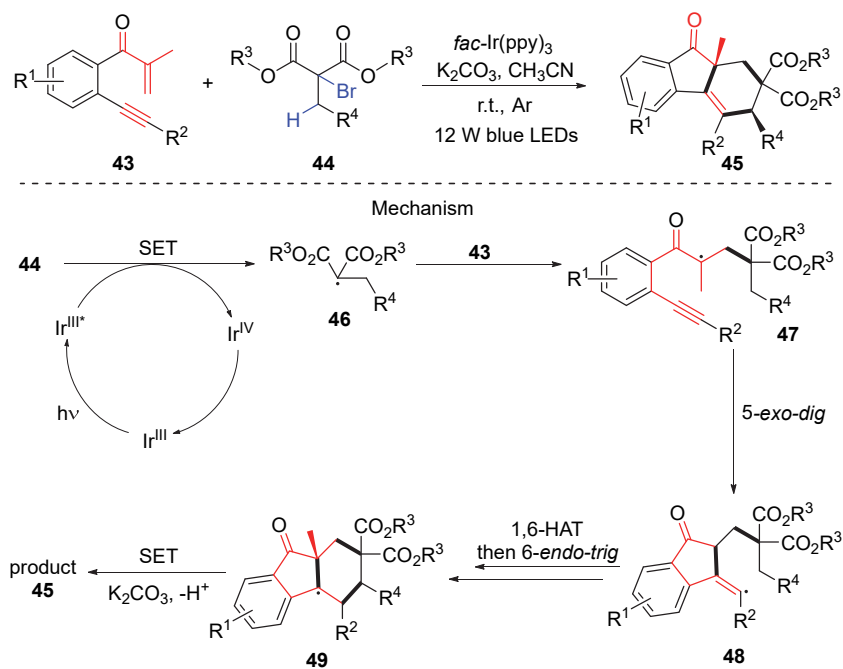
图式 5 烯基自由基参与的串联反应构建稠环

Scheme 5 Vinyl radical-mediated cascade reaction for constructing fused ring



图式 6 脂肪酸脱羧引发烯基自由基的串联环化

Scheme 6 Vinyl radical-mediated cascade cyclization triggered by decarboxylation of aliphatic acids



图式 7 烯基自由基参与构建的[6.5.6]稠环反应

Scheme 7 Vinyl radical-mediated cascade reaction for constructing [6.5.6] fused ring

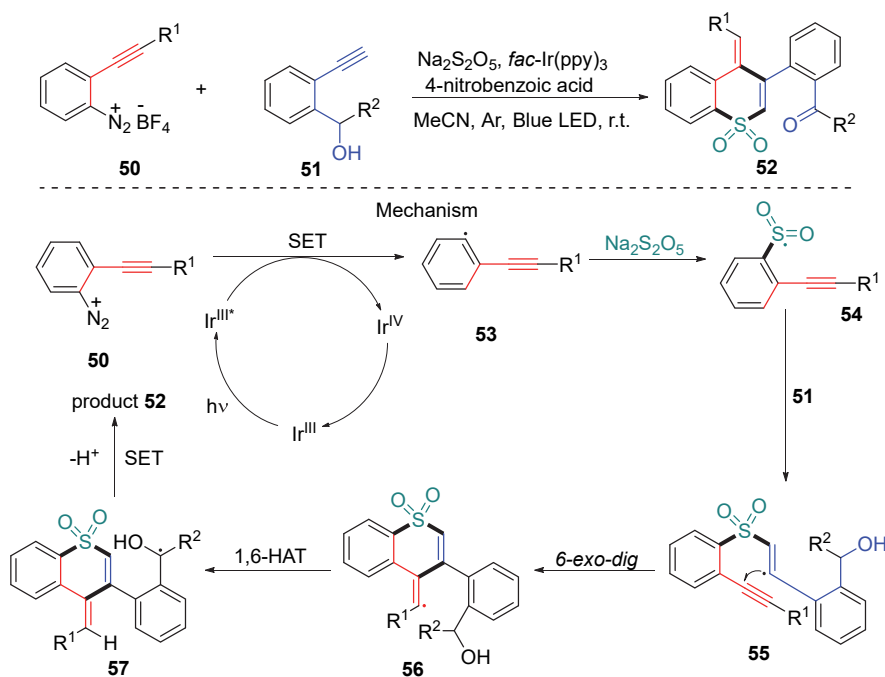
反应底物 α -溴代酸酯中 α 碳原子相连的基团除了烯丙基以外, 其他普通烷基也能顺利参与反应且具有良好的产率。由此可见, 该策略具有底物兼容性良好、产物多样以及反应条件温和等优点。值得一提的是, 该反应利用烯基自由基中间体 **48** 区域选择性攫氢, 经一步反应即可构建三根碳碳键和两个环。

该反应的机理是, 光催化剂 fac-Ir(ppy)_3 诱发 α -溴代酸酯单电子转移, 脱溴生成自由基 **46**, 并选择性加成至末端炔烃上, 生成自由基中间体 **47**, 随后该自由基分子内加成至炔烃上形成五元环并得到烯基自由基 **48**, 进而引发后续的 1,6-氢迁移以及再环化过程生成自由基 **49**, 最后经过氧化脱质子过程生成稠环产物 **45**。

由于环砜是一类有价值的含砜结构, 在许多药物分子中比较常见, 并表现出重要的药理学特性。因此, 在分子中引入环砜结构是有机合成领域的研究热点之一。最近, 屠树江课题组^[17]报道了三组分构建(Z)-硫代色素 1,1-二氧化物的方法。与该课题组之前报道的方法不同的是, 该方法以焦亚硫酸钠作为砜基源, 芳基重氮盐作为外加自由基源, 对硝基苯甲酸作为添加剂, 实现了环状砜类骨架的构建(Scheme 8)。反应条件温和且具有良好的官能团耐受性。值得一提的是, 此方法成功地实现了环外双键的构建, 为该化合物的合成提供了新的指导思路。此外, 在大多数情况下, 产物具有良好的化学选择性、区域选择性和立体选择性, 而且产物以 Z 式为主。该工作可与该课题组之前的工作形成互补, 进一步

丰富了烯基自由基参与的成环方法学。该反应的机理路径是, 利用芳基重氮盐产生芳基自由基 **53**, 后者与焦亚硫酸钠作用原位形成芳基磺酰基自由基 **51**, 进而加成在芳基炔碳碳叁键的一侧引发后续环化和 1,6-氢转移并得到目标产物 **52**。

最近, 李金恒课题组^[20]开发了一种铜催化的脂肪胺与炔烃环加成合成二氢吡咯或四氢吡啶的新策略(Scheme 9)。该反应采用 *N*-氟磺酰胺作为氮中心自由基前体, 2,9-二甲基-1,10-菲啰啉作为配体, 碳酸钾作为碱, 80 °C 的条件下以中等到优秀的产物获得目标产物 **60**。此外, 多个含有炔烃的药物分子衍生物可以被直接修饰。由此可见, 该策略也为在复杂结构中引入含氮杂环提供了有效途径。反应的机理是: 首先, 芳香炔烃与铜盐结合生成络合物中间体 **62**, 并与 N-F 底物发生单电子转移生成氮中心自由基 **64** 和二价铜络合物 **63**; 随后, 氮中心自由基加成至末端炔烃上, 形成烯基自由基中间体 **65**, 进而引发 1,6-氢转移以及自由基环加成, 得到烷基自由基中间体 **66**; 最终, 经过氧化脱质子过程得到目标产物 **61**。需要说明的是, 该反应也可以经过 1,5-氢转移路径得到二氢吡咯产物。产物类型取决于底物的链长以及键能较低的烷基碳氢键所处位点。需要说明的是, 作者也发现了经典的 Hofmann-Löffler-Freytag (HLF) 反应产物吡咯烷的产生。该产物的形成可能经历了氮中心自由基参与的分子内 1,5-氢转移过程, 再经过氧化得到碳正离子再经环合步骤形成。



图式 8 烯基自由基参与的环状砜化合物的构建

Scheme 8 Vinyl radical-mediated cascade reaction for constructing cyclic sulfones

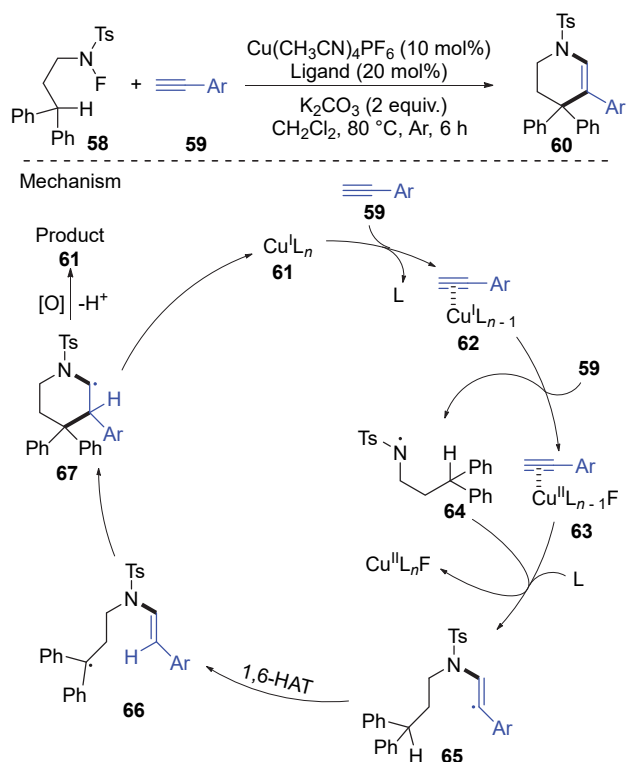


图9 烯基自由基参与的[4+2]环化反应

Scheme 9 Vinyl radical-mediated [4+2] cyclization

2020年, Studer 课题组^[21]实现了过氧化二苯甲酰(BPO)引发的炔烃三官能化反应(Scheme 10). 该反应以偕二酸酯 **6** 为底物, 炔基三氟甲基磺为双官能化试剂, 乙酸乙酯为溶剂, 加热条件下反应 24 h, 即可构建三氟甲基和炔基取代的环戊烷类衍生物 **69**. 该反应是在 BPO 的引发下产生三氟甲基自由基, 并加成至炔烃上产生烯基自由基物种 **70**. 随后的氢原子转移以及环合过程提供了新的烷基自由基 **72**. 紧接着该物种被双官能化试剂捕获得到目标产物 **69**. 同时, 新生成的三氟甲基磺自由基脱磺产生新的三氟甲基自由基, 从而维持链反应. 与以前 Renaud 等报道的最后一步为攫氢过程(Scheme 2)不同的是, 该策略是由炔基化试剂捕获, 从而得到了远端炔基的 1,1,2-三官能团化产物.

2 烯基自由基参与的分子内烯基迁移反应

碳碳双键作为常见的官能团之一, 在有机合成反应中具有重要作用. 因此如何在分子骨架中引入碳碳双键在合成化学中具有重要的意义, 也为后续进一步官能化提供了可能.

自由基官能团迁移策略近年来逐渐引起了有机化学领域的广泛关注^[22]. 除了(杂)芳基^[23], 氰基^[24]、炔基^[25]、羰基^[26]和肟^[26a]等不饱和官能团均表现出了良好的迁移性质. 值得一提的是, 在 Studer^[27a]、刘心元^[27b]、

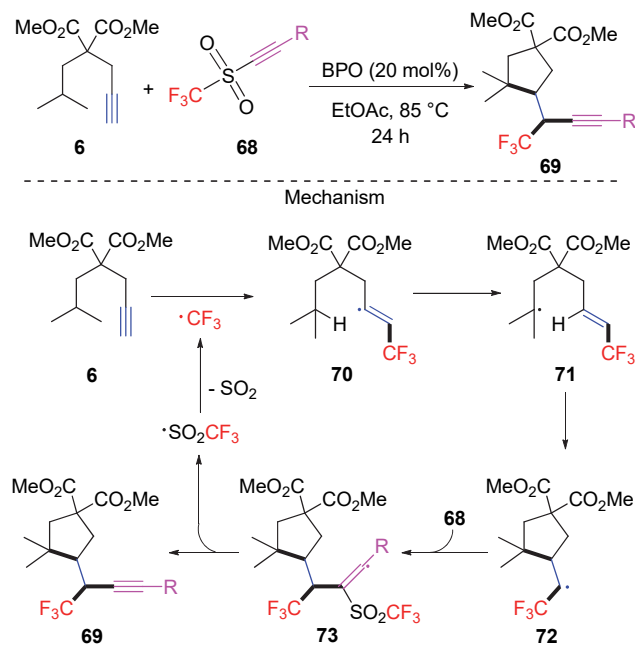


图10 烯基自由基参与的炔烃三官能化反应

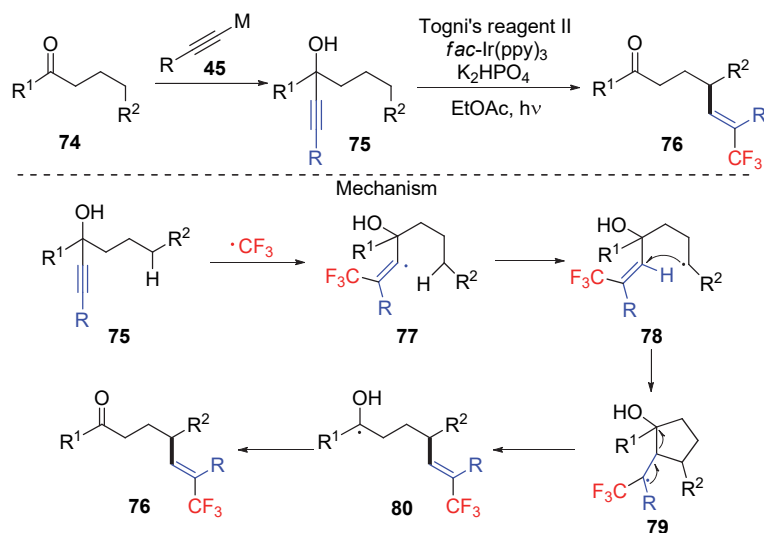
Scheme 10 Vinyl radical-mediated tri-functionalization of alkynes

张前^[28]和朱晨等^[29]的近期报道中, 碳碳双键也可以实现很好的迁移. 基于前期在官能团迁移以及氢原子转移方面^[30]的研究经验, 朱晨课题组设计并实现了烯基自由基远程攫氢策略参与的区域选择性的 sp^3 烯基化反应(Scheme 11).

考虑到含氟基团的引入可能改善生物活性分子的化学、物理、生物性质及其重要的合成价值, 朱晨课题组^[31]报道了三氟甲基自由基引发的 1,5-氢转移/1,4-烯基迁移反应, 为非活化 $C(sp^3)-H$ 键的直接烯基化提供了另一可能途径. 该反应在 Togni 试剂作为三氟甲基自由基源, *fac*-Ir(ppy)₃ 作为光催化剂, 磷酸氢二钾作为添加剂, 乙酸乙酯作为溶剂, 可见光照射下即可生成目标产物 **70**. 除了三氟甲基, 各种二氟、单氟烷基自由基也能很好地引发该类反应. 由此可见, 该策略具有底物相容性良好、产物多样以及反应条件温和等优点. 值得一提的是, 利用该策略可以选择性地得到 *E* 式为主的烯烃.

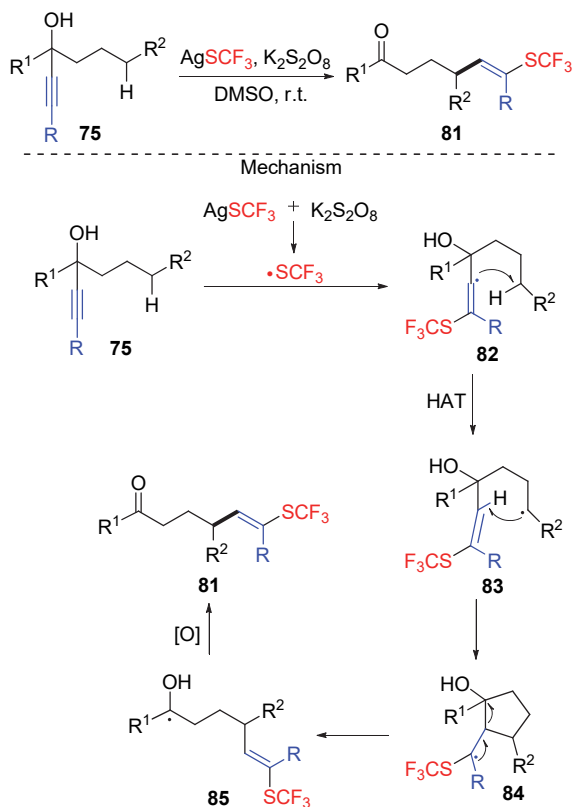
该反应的机理路径是, 激发态的光敏剂被 Togni 试剂氧化淬灭, 产生三氟甲基自由基. 后者加成至炔醇底物 **75** 上, 产生烯基自由基物种 **77**. 随后, 经过 1,5-氢原子转移以及自由基环合过程生成自由基中间体 **79**, 再发生碳碳键的断裂完成烯基的分子内迁移, 得到远端碳氢键的烯基化产物 **76**.

考虑到三氟甲基磺醚在药物化学中的应用前景, 朱晨课题组^[32]利用上述策略也实现了非活化 $C(sp^3)-H$ 键的区域选择性三氟甲基磺烯基化的反应(Scheme 12). 在该反应中, 作者采用过二硫酸钾和三氟甲基磺醇银作为三



图式 11 烯基自由基参与的远端 sp^3 碳氢键的区域选择性烯基化
Scheme 11 Vinyl radical-mediated regioselective vinylation of remote $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bonds

氟甲硫基自由基源。该方法反应条件温和，官能团兼容性强，区域选择性和立体选择性较好。乙烯基三氟甲基硫醚可被直接氧化为相应的三氟甲基烯基砜。



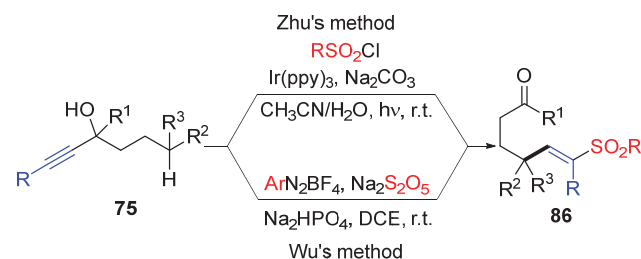
图式 12 烯基自由基参与的 sp^3 碳氢键的区域选择性三氟甲基硫醚化
Scheme 12 Vinyl radical-mediated regioselective trifluoromethylthiolation of $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bond

该反应可能的机理路径是：首先，由 AgSCF_3 和

$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 作用生成的三氟甲硫自由基加成至炔丙醇 **75** 的炔基上，得到烯基自由基中间体 **82**；紧接着，经过连续的 1,5-氢转移以及串联环化过程，得到五元环自由基中间体 **84**；最后，碳碳键均裂实现了烯基的迁移过程，并经过单电子氧化后脱去质子形成终产物 **81**。

烯基砜衍生物在合成化学是重要的结构单元以及化学中间体，例如，该类化合物经常被用作迈克尔受体。朱晨课题组^[33]以磺酰氯为砜自由基源，实现了烯基自由基参与的非活化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的区域选择性磺酰基烯基化的反应(Scheme 13)。该反应是以 $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ 为光敏剂，碳酸钠为碱，乙腈和水作为混合溶剂，室温下即可进行，能以中等至优秀的收率获得目标产物，且同样具有较好的区域/立体选择性。除了芳基磺酰氯，烷基磺酰氯也能很好地参与反应。

随后，吴劫课题组^[34]以焦亚硫酸钠作为砜基源，芳基重氮盐作为外加自由基源，磷酸氢二钠作为碱，也实现了类似的转化(Scheme 13)。与朱晨课题组报道的方法不同的是，他们的机理路径是利用芳基重氮盐产生芳



图式 13 烯基自由基参与的 sp^3 碳-氢键的区域选择性磺酰基烯基化

Scheme 13 Regioselective sulfonylvinylation of the unactivated $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bond mediated by vinyl radical

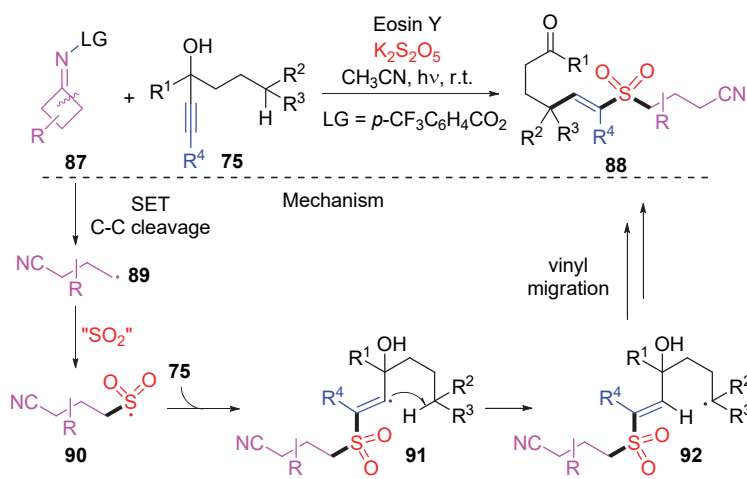
基自由基, 后者可与焦亚硫酸钠作用原位形成芳基磺酰基自由基, 进而引发后续的氢转移/烯基迁移反应. 该反应则无需使用光敏剂, 且室温即可进行.

最近, 吴劼、邓卫平和何福生等^[35]报道了环酮开环引发的 sp^3 碳氢键磺酰基烯基化反应(Scheme 14). 由炔丙醇、焦亚硫酸钠和环酮肟酯参与的三组分反应, 在光照的条件下, 以 Eosin Y 作为光敏剂, 即可以中等到良好的收率合成一系列带有氰基的烷基烯基磺类化合物 **88**. 该工作可与该课题组的之前工作形成互补, 将之前仅限于合成芳基磺类化合物的范围延伸至烷基磺. 而且该策略无需使用过渡金属, 不用额外加入碱. 该反应的机理是: 首先, 环酮肟酯被激发态的光敏剂还原开环生成烷基自由基 **89**, 并构建 $\text{C}-\text{SO}_2$ 键得到了磺自由基 **90**; 紧接着, 后者被炔醇捕获生成烯基自由基, 进而引发后续的氢转移以及烯基迁移得到目标产物 **88**.

为了进一步提高反应的原子经济性以及步骤经济性, 朱晨课题组^[36]以常见的烷烃(如乙腈、醚、醇和普通烷烃)为底物, 通过连续的碳氢/碳碳键断裂反应, 实现了远程 sp^3 碳氢键的烯丙基化反应(Scheme 15). 他们以常见的过氧化物作为攫氢试剂和氧化剂, 使得烷基自由基可以稳定地产生. 而烷基自由基加成至末端炔烃上得到烯基自由基 **95**, 进而引发后续的氢转移以及烯基迁移反应. 反应表现出了良好的官能团耐受性以及区域/立体选择性.

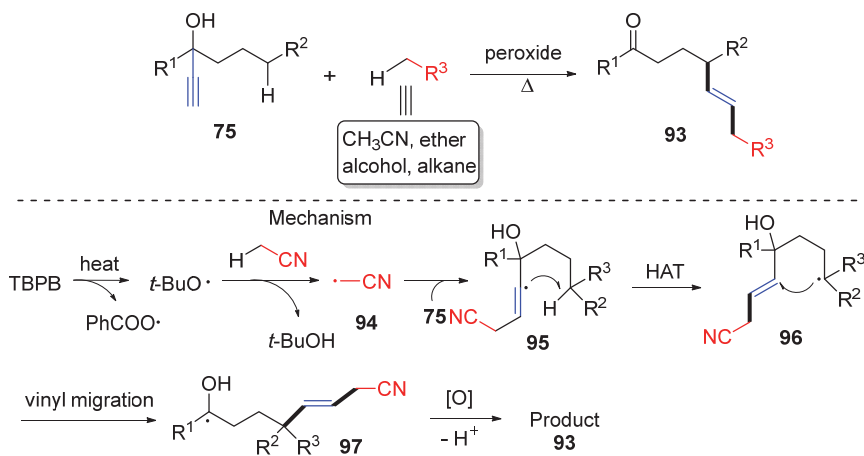
3 烯基自由基参与的分子间官能团化反应

正如上文所介绍, 烯基自由基参与的常见反应模式是氢原子转移后的环合反应(Scheme 1, paths b, c). 但是通过分子间的自由基捕获模式得到远端官能化的烯烃(Scheme 1, path a)相对困难. 最近, 朱钢国课题组^[37]发



图式 14 环酮肟酯开环促进的 sp^3 碳-氢键磺酰基烯基化

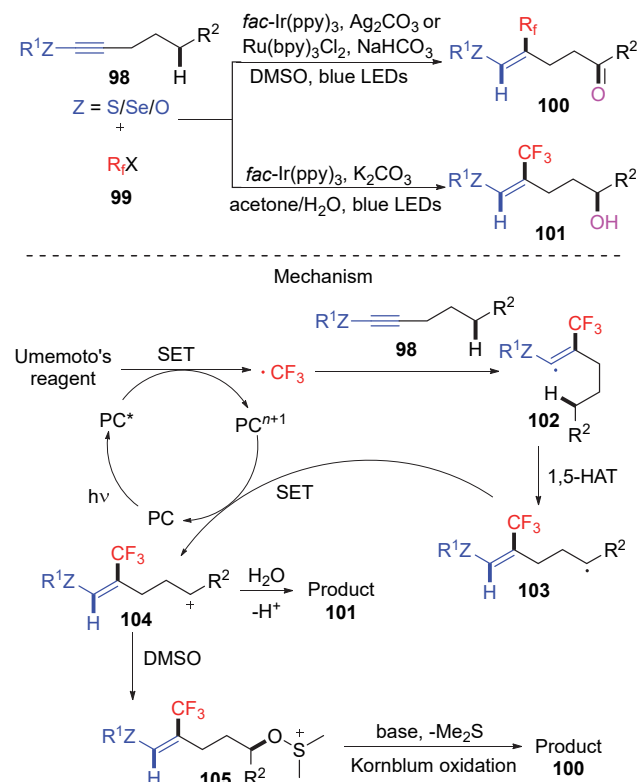
Scheme 14 Sulfonylvinylation of $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bond enabled by ring-opening of cycloketone oxime



图式 15 烷烃参与的 sp^3 碳-氢键烯基化

Scheme 15 Vinylation of $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bond involving alkanes

展了一种可见光促进的炔基硫/硒/氧醚的远端 sp^3 碳氢键氧化反应(Scheme 16). 他们分别采用二甲基亚砜(DMSO)和水作为氧源, 化学选择性和区域选择性地得到了远端羰基和羟基取代的产物, 而且产物以 *Z* 式为主. 该策略也为多样性的炔烃远端双官能化提供了可能.

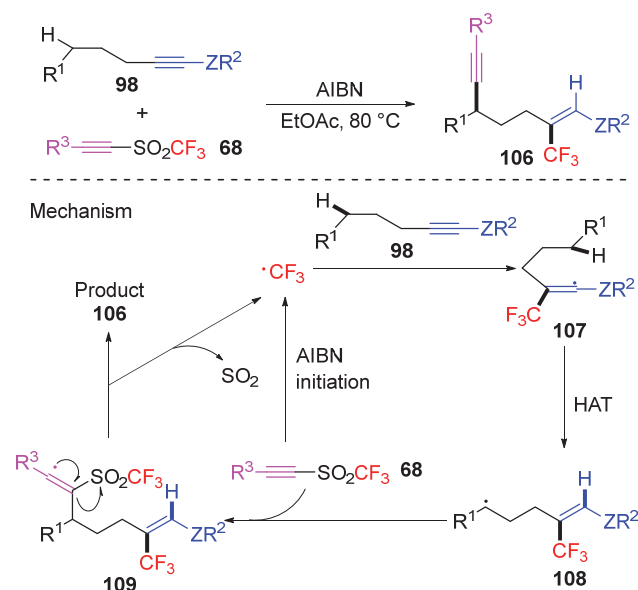


图式 16 通过 1,5-氢迁移实现光催化的远端氧氟烷基化
Scheme 16 Photocatalytic remote oxyfluoroalkylation of heteroalkynes via 1,5-HAT

当以 fac-Ir(ppy)_3 或 $\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$ 为光敏剂、碳酸银或者碳酸氢钠为添加剂, DMSO 为溶剂时, 反应能以中等到优秀的收率得到远端羰基化的产物 **100**; 当以 fac-Ir(ppy)_3 为光敏剂, 碳酸钾为添加剂, 丙酮和水为溶剂时, 反应则得到的是远端羟基化的产物 **101**. 可能的反应路径是: Umemoto 试剂被激发态的光敏剂还原产生三氟甲基自由基; 随后, 该自由基加成至炔烃亲核性较强的 β 位, 从而选择性地得到烯基自由基 **102**; 经过 1,5-氢转移后生成的烷基自由基 **103**, 并没有发生环合反应, 而是被氧化成碳正离子 **104**; 后者既可以与水反应得到醇 **101**, 也可以与 DMSO 反应生成中间体 **105**, 然后发生 Kornblum 氧化得到酮 **100**.

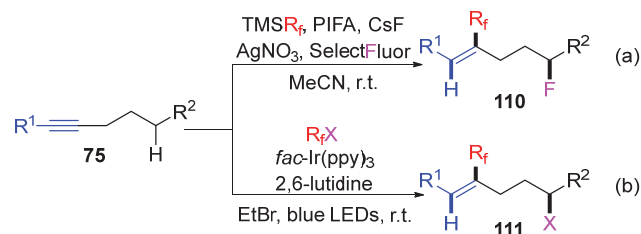
同时, 朱钢国课题组^[38]又利用类似的策略实现了偶氮二异丁腈(AIBN)引发的硫醚炔三氟甲基烷基化反应(Scheme 17). 该方法通过分子间双官能团化反应, 在引入炔基的同时构建了连有三氟甲基的 *Z* 式烯烃. 该反应同样表现出良好的区域和立体选择性, 为复杂分子的

合成提供了另一可行途径. 该反应可能的反应路径是: AIBN 自由基引发剂在加热脱氮气的条件下, 生成 α -氰基烷基自由基, 与双官能化试剂 **68** 作用后形成三氟甲基自由基; 后者加成至炔基上生成烯基自由基, 再经过氢原子转移得到烷基自由基中间体 **108**; 最后该自由基被双官能化试剂捕获得到目标产物 **106**; 同时, 生成的三氟甲基自由基加成至底物上, 从而使得链反应可以稳定进行.



图式 17 烯基自由基参与的炔基远端三氟甲基烯基化
Scheme 17 Vinyl radical-mediated remote trifluoromethyl-alkynylation of thioalkynes

随后, 该课题组^[39]以硝酸银为催化剂, 三甲基硅基氟烷基化试剂为外加氟烷基自由基源, Selectfluor 为氟化试剂, 二(三氟乙酸)碘苯(PIFA)为氧化剂, 氟化铯为添加剂, 实现了炔烃的远端氟化反应(Scheme 18, a). 类似地, 当采用卤代的氟烷基化试剂时, 该策略也可应用于远端的卤代反应^[40](Scheme 18, b).



图式 18 烯基自由基参与的炔基远端氟烷基化
Scheme 18 Vinyl radical-mediated remote fluoroalkyl-halogenation of thioalkynes

最近, 朱钢国课题组^[41]报道了溶剂控制的光催化炔醛的多样性环化, 得到了一系列环戊烯酮和二氢吡喃醇类化合物(Scheme 19). 这两类化合物广泛存在于生

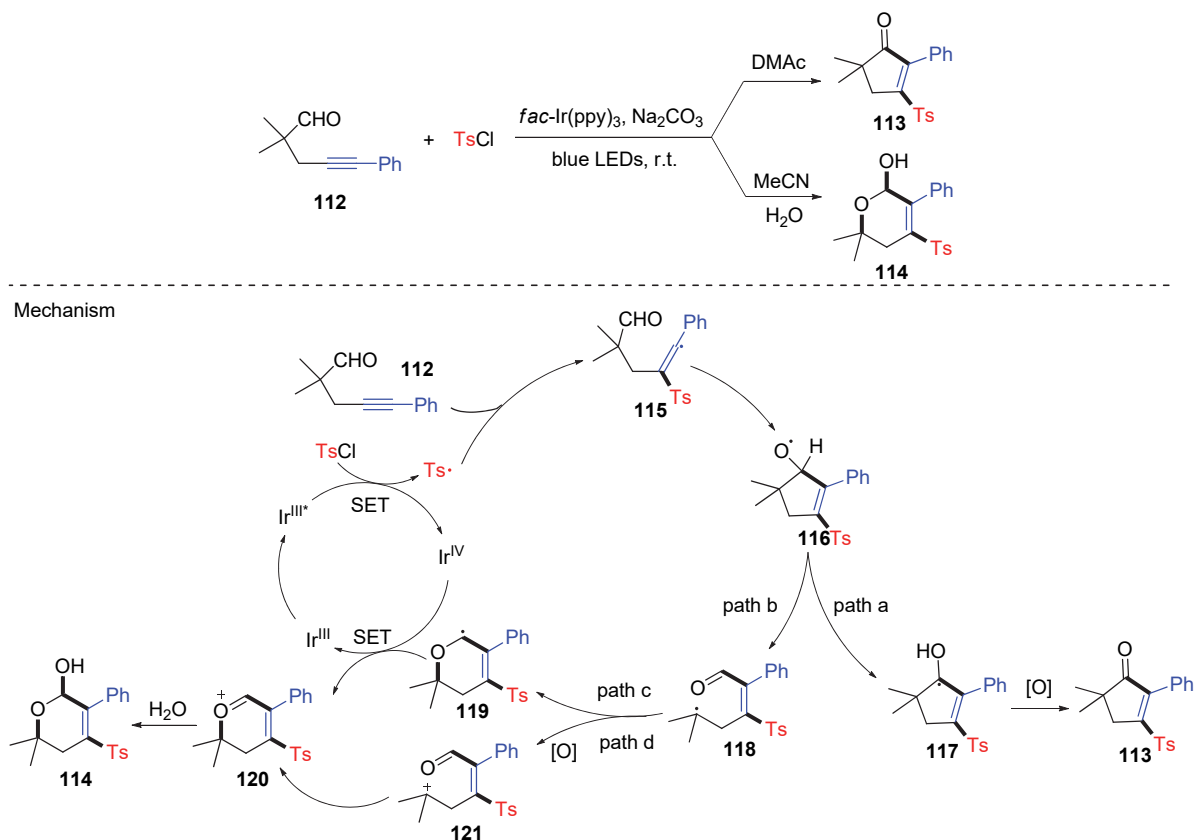
物活性分子和天然产物中, 以炔醛 **112** 和对甲基苯磺酰氯(TsCl)为底物, *fac*-Ir(ppy)₃ 为光敏剂, 当以 *N,N*-二甲基乙酰胺为溶剂时, 反应产物以环戊烯酮 **113** 为主; 当以乙腈和水为混合溶剂时, 主要得到的是二氢吡喃醇类化合物 **114**. 密度泛函理论计算表明, 独特的 DMAc-辅助氧原子自由基的 1,2-氢原子转移过程有利于环戊烯酮的形成; 而在乙腈和水、50 °C 加热条件则有利于碳碳键的断裂, 选择性地形成二氢吡喃醇化合物. 该方法条件简单且温和, 具有良好的官能团耐受性以及化学选择性, 一步即可形成四根化学键.

作者结合自由基捕获、同位素标记等实验提出了以下机理路径: 首先, 激发态光敏剂与对甲基苯磺酰氯之间的单电子转移过程生成的磺自由基物种, 加成至炔烃上生成烯基自由基 **115**, 再经过分子内环合形成烷氧自由基 **116**; 该活性自由基物种可以经过 1,2-氢原子转移得到羟烷基自由基中间体 **117**, 以及随后的氧化过程得到环戊烯酮产物 **113**; 烷氧自由基 **116** 也可以经过 β -碳消除实现甲酰基的迁移, 得到烷基自由基中间体 **118**; 该自由基中间体既可以通过 6-*endo* 自由基环合/单电子转移过程生成中间体 **120**, 又可以经过单电子氧化/亲核进攻得到相同的中间体 **120**; 最后, 水解得到六元环产

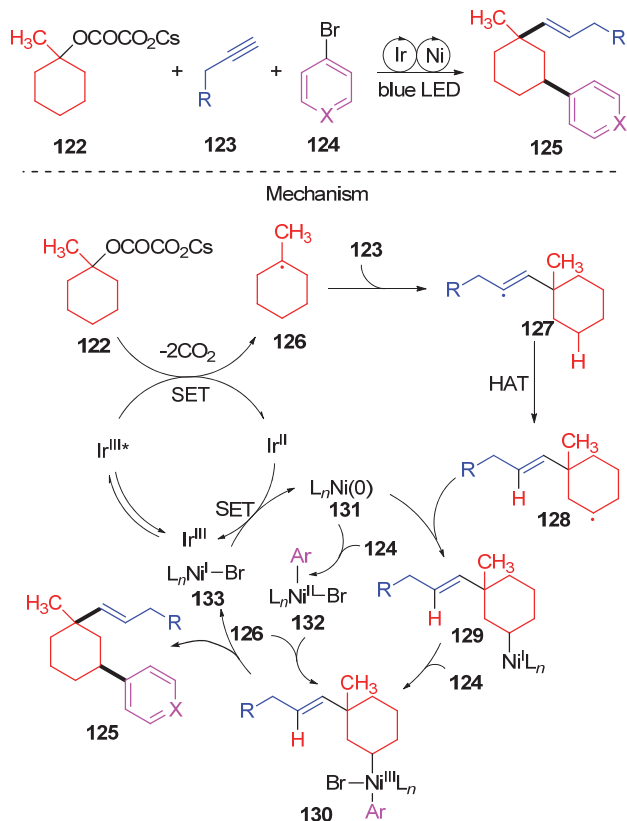
物 **114**.

储玲玲课题组^[42]报道了利用镍催化多组分自由基串联反应策略实现脱羧烯基化和碳氢键芳基化的反应 (Scheme 20). 通过光催化氧化还原/镍催化双催化策略可以高效高区域选择性地获得饱和环烷烃的双官能化产物 **125**. 他们采用草酸盐保护的三级环烷醇、末端烷基炔和溴代芳烃为底物, Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ 和 NiCl₂(Py)₄ 为催化剂, dtbbpy 为配体, 4,4'-二甲氧基二苯甲酮为添加剂, 蓝色 LED 为光源, 可以中等到良好的收率得到目标产物 **125**.

该反应可能的机理路径是: 在激发态光催化剂和底物 **122** 之间发生的单电子转移以及脱羧过程得到烷基自由基 **126**; 随后该自由基对末端炔烃进行自由基加成生成烯基自由基 **127**, 进而引发后续的氢原子转移得到自由基中间体 **128**; 紧接着, 零价 Ni 催化剂将该自由基中间体捕获生成烷基镍物种 **129**; 该物种又继续与溴代芳烃氧化加成生成三价镍络合物 **130**; 最后, 经过还原消除得到目标产物 **125** 以及一价镍物种 **133**; 还原态光敏剂将其还原重新生成了基态的光敏剂以及零价镍物种. 作者也在文中提出了另一暂时无法排除的机理路径: 零价镍首先与芳基溴化物氧化加成形成二价镍 **132**, 然后



图式 19 烯基自由基参与的炔基远端氟烷基卤化
Scheme 19 Vinyl radical-mediated remote fluoroalkyl-halogenation of thioalkynes

图式 20 烯基自由基参与的 sp^3 碳氢键芳基化

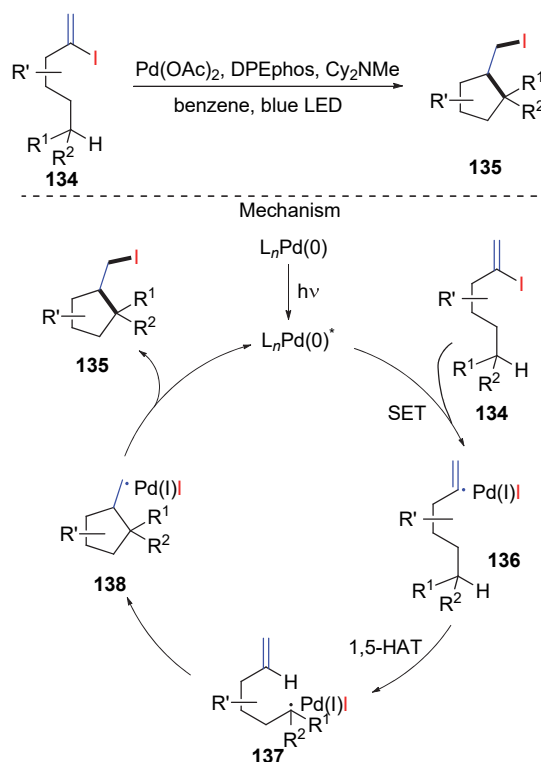
Scheme 20 Vinyl radical-mediated arylation of $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bond with alkyl radical species **126** interaction to form trivalent nickel species **130**.

4 烯基碘化物参与的自由基成环反应

由烯基碘化物产生烯基自由基的传统方式也被 Gevorgyan 课题组^[9]用于制备环状碘化物。他们利用可见光促进的钯催化卤原子转移策略实现了烯基自由基/钯络合物参与的氢原子转移反应,从而构建了一系列碘甲基取代的碳/杂环骨架(Scheme 21)。通过条件筛选,他们采用的最优条件是, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为光敏剂, DPEphos 作为配体, Cy_2NMe 作为还原剂, 苯作为溶剂, 反应在室温以及蓝色 LED 光照下进行。可能的机理路径是: 激发态的零价钯物种将烯基碘化物还原形成杂化的烯基钯自由基中间体 **136**; 后者经过 1,5-氢原子转移得到叔丁基自由基与钯络合物的杂化物种 **137**; 随后, 发生分子内自由基环化形成一级烷基自由基 **138**, 并与一价碘化钯发生碘原子转移得到目标产物 **135** 以及零价钯物种。由于烯基碘与烷基碘的 C-I 键键能不支持自由基中间体 **138** 与底物 **134** 之间的碘原子转移路径, 因此排除了链式反应的可能。

5 总结与展望

近年来烯基自由基引发的氢原子转移反应类型不



图式 21 烯基碘化物参与的自由基成环反应

Scheme 21 Vinyl iodide-mediated radical cyclization

断丰富, 既可以实现自由基成环反应, 又创新性地实现了烯基迁移以及分子间 sp^3 碳氢键官能团化反应。烯基自由基的产生方式由传统的烯基碘化物还原, 进一步延伸至外加自由基对炔烃的加成, 使产物类型更为多样。随着可见光催化发展, 反应条件更加温和绿色, 很多反应室温下即可进行。值得一提的是, 这些反应体系普遍表现出良好的区域和立体选择性, 使得烯基自由基参与的远程 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键官能团化更为可控且高效。

尽管有机化学家们在该领域已经取得了一系列突破性进展, 但是依然存在着一些挑战性的课题有待解决: (1) 炔烃底物的适用范围还不够广谱, 在很多方法学中或多或少具有一定的局限性; (2) 烯基迁移以及分子间的官能团化策略可以进一步拓展, 使得产物更为丰富多样, 具有实用价值; (3) 利用该策略实现目标产物的不对称合成, 将会进一步扩大该类反应的适用范围。总之, 由于有机化学家们对反应多样性、经济性以及选择性的需求与日俱增, 烯基自由基参与的氢原子转移策略在未来的合成研究中将展现较好的应用前景。

References

- [1] (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
(b) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
(c) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 2014, 53, 74.
- [2] (a) Wu, X.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9747.
(b) Wu, X.; Zhu, C. *CCS Chem.* **2020**, 2, 813.
(c) Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 7359.
- [3] (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640.
(b) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2641.
(c) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4076.
- [4] (a) Hofmann, A. W. *Chem. Ber.* **1883**, 16, 558.
(b) Löffler, K.; Freytag, C. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 3427.
- [5] Heiba, E. I.; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3772.
- [6] Curran, D. P.; Kim, D.; Liu, H. T.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5900.
- [7] Pagire, S. K.; Reiser, O. *Green Chem.* **2017**, 19, 1721.
- [8] (a) Fabrice, D.; Beaufils, F.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4375.
(b) Gloor, C. S.; Dénès, F.; Renaud, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 13329.
(c) Xie, S.; Li, Y.; Liu, P.; Sun, P. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8774.
- [9] Ratushnyy, M.; Parasram, M.; Wang, Y.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 2712.
- [10] Denes, F.; Beaufils, F.; Renaud, P. *Synlett* **2008**, 2389.
- [11] An, X.-D.; Jiao, Y.-Y.; Zhang, H.; Gao, Y.; Yu, S. *Org. Lett.* **2018**, 20, 401.
- [12] Hu, M.; Fan, J.; Liu, Y.; Ouyang, X.; Song, R.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 9577.
- [13] Qiu, J.; Jiang, B.; Zhu, Y.; Hao, W.; Wang, D.; Sun, J.; Wei, P.; Tu, S.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8928.
- [14] Jiang, B.; Li, J.; Pan, Y.; Hao, W.; Li, G.; Tu, S. *Chin. J. Chem.* **2017**, 35, 323.
- [15] Li, J.; Hao, W.; Zhou, P.; Zhu, Y.; Wang, S.; Tu, J.; Jiang, B. *RSC Adv.* **2017**, 7, 9693.
- [16] Shen, Z.; Shi, H.; Hao, W.; Tu, S.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11542.
- [17] Song, K.; Qin, X.; Ma, Z.; Geng, F.; Hao, W.; Tu, S.; Jiang, B. *Org. Chem. Front.* **2021**.
- [18] Jiao, M.-J.; Liu, D.; Hu, X.-Q.; Xu, P.-F. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 3834.
- [19] Huang, L.; Ye, L.; Li, X.; Li, Z.; Lin, J.; Liu, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5284.
- [20] Zhong, L.-J.; Li, Y.; An, D.-L.; Li, J.-H. *ACS Catal.* **2021**, 11, 383.
- [21] Yang, Y.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 2145.
- [22] (a) Wu, X.; Wu, S.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1328.
(b) Li, W.; Xu, W.; Xie, J.; Yu, S.; Zhu, C. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 654.
(c) Wu, X.; Zhu, C. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1620.
(d) Wu, X.; Ma, Z.; Feng, T.; Zhu, C. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 11577.
- [23] (a) Wu, Z.; Wang, D.; Liu, Y.; Huan, L.; Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1388.
(b) Yu, J.; Wu, Z.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 17156.
(c) Chen, D.; Ji, M.; Yao, Y.; Zhu, C. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 951 (in Chinese).
(陈栋, 吉梅山, 姚英明, 朱晨, 化学学报, **2018**, 76, 951.)
(d) Tang, N.; Shao, X.; Wang, M.; Wu, X.; Zhu, C. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 922 (in Chinese).
(汤娜娜, 邵鑫, 王明扬, 吴新鑫, 朱晨, 化学学报, **2019**, 77, 922.)
(e) Liu, J.; Wu, S.; Yu, J.; Lu, C.; Wu, Z.; Wu, X.; Xue, X.-S.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 8195.
(f) Zhang, H.; Kou, L.; Chen, D.; Ji, M.; Bao, X.; Wu, X.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5947.
(g) Ji, M.; Wang, X.; Liu, J.; Wu, X.; Zhu, C. *Sci. China: Chem.* **2021**, 64, 1703.
(h) Zhang, H.; Wang, M.; Wu, X.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 3714.
- [24] (a) Wu, Z.; Ren, R.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 10821.
(b) Ji, M.; Wu, Z.; Yu, J.; Wan, X.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1959.
(c) Ren, R.; Wu, Z.; Huan, L.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3052.
(d) Ji, M.; Wu, Z.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2368.
- [25] (a) Xu, Y.; Wu, Z.; Jiang, J.; Ke, Z.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 4545.
(b) Wang, M.; Zhang, H.; Liu, J.; Wu, X.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 17646.
- [26] (a) Yu, J.; Wang, D.; Xu, Y.; Wu, Z.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 744.
(b) Wang, M.; Li, M.; Yang, S.; Xue, X.-S.; Wu, X.; Zhu, C. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 672.
- [27] (a) Tang, X.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 814.
(b) Li, L.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Wang, N.; Liu, X.-Y. *Sci. Adv.* **2017**, 3, e1701487.
- [28] Sun, J.; Zheng, G.; Zhang, Q.; Wang, Y.; Yang, S.; Zhang, Q.; Li, Y.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3767.
- [29] (a) Yu, J.; Zhang, H.; Wu, X.; Zhu, C. *CCS Chem.* **2021**, 3, 1426.
(b) Wei, Y.; Zhang, H.; Wu, X.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 20215.
- [30] (a) Wu, X.; Wang, M.; Huan, L.; Wang, D.; Wang, J.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1640.
(b) Wu, X.; Zhang, H.; Tang, N.; Wu, Z.; Wang, D.; Ji, M.; Xu, Y.; Wang, M.; Zhu, C. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3343.
(c) Tang, N.; Wu, X.; Zhu, C. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 6915.
(d) Wang, M.; Huan, L.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 821.
(e) Shao, X.; Wu, X.; Wu, S.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7450.
- [31] Wu, S.; Wu, X.; Wang, D.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1499.
- [32] Wu, S.; Wu, X.; Wu, Z.; Zhu, C. *Sci. China: Chem.* **2019**, 62, 1507.
- [33] Yang, S.; Wu, X.; Wu, S.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4837.
- [34] He, F.-S.; Yao, Y.; Xie, W.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4744.
- [35] Bao, P.; Yu, F.; He, F.-S.; Tang, Z.; Deng, W.-P.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 4820.
- [36] Niu, T.; Yang, S.; Wu, X.; Zhu, C. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 2981.
- [37] Shang, T.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Zhang, F.; Li, X.-S.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3667.
- [38] Xiong, Z.; Zhang, F.; Yu, Y.; Tan, Z.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4088.
- [39] Shu, C.; Feng, J.; Zheng, H.; Cheng, C.; Yuan, Z.; Zhang, Z.; Xue, X.-S.; Zhu, G. *Org. Lett.* **2020**, 22, 9398.
- [40] Zhu, H.; Shang, T.; Lu, Z.; Luo, F.; Zhu, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 3410 (in Chinese).
(朱海倩, 商甜波, 卢增辉, 罗芳, 朱钢国, 有机化学, **2020**, 40, 3410.)
- [41] Zhu, H.; Zheng, H.; Zhang, J.; Feng, J.; Kong, L.; Zhang, F.; Xue, X.-S.; Zhu, G. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 11420.
- [42] Li, H.; Guo, L.; Feng, X.; Huo, L.; Zhu, S.; Chu, L. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4904.

(Zhao, C.)