

硼自由基助力苄基 C—OH 键羧基化

周文俊^a 冉川昆^b 余达刚^{*,b}^(a) 内江师范学院化学化工学院 四川内江 641112)^(b) 四川大学化学学院 绿色化学与技术教育部重点实验室 成都 610064)

Boryl Radical-Promoted Carboxylation of Benzylic C—OH Bonds

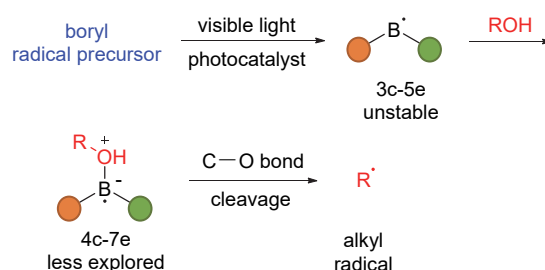
Zhou, Wenjun^a Ran, Chuankun^b Yu, Dagang^{*,b}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Neijiang Normal University, Neijiang, Sichuan 641112)^(b) Key Laboratory of Green Chemistry & Technology of Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

醇类化合物广泛存在于自然界中,在精细化工、医药、农药及有机合成等领域起着重要作用,直接选择性地 C—O 键断裂转化为高附加值化学品,受到了无数化学工作者的青睐^[1].然而,醇羟基的直接转化由于 C—O 键的键解离能较高(BDE 约为 401.3 kJ/mol),C—O 键难以断裂,存在巨大的挑战.此前报道的策略是将醇羟基转化为相对稳定且活性较高的中间体,如碳酸酯、磺酸酯和草酸酯等,这些中间体经过与过渡金属氧化加成,或经光电促进单电子还原实现 C—O 键的断裂,进而转化为高附加值化学品^[2-3].

硼自由基作为一类具有独特结构和反应性能的活性物种,为多种化学键的高效构建和断裂提供了新的策略和途径^[4].相比于相对稳定且研究广泛的胺、膦和卡宾等路易斯碱配位的 4-中心-7-电子(4c-7e)型硼自由基(ligated boryl radical)^[5],3-中心-5-电子(3c-5e)型中性硼自由基(neutral boryl radical)缺电子,稳定性差,在合成中的应用受到了较大限制.醇类化合物也可以看作是功能化的路易斯碱,但当前利用醇配位硼自由基形成 4c-7e 型硼自由基的研究相对较少,具有广阔的开发利用前景.

在可见光促进的还原偶联反应的基础上^[6-7],结合二氧化碳资源化利用^[8-9],中国科学院兰州化学物理研究所夏纪宝课题组与郑州大学化学学院蓝宇课题组合作,开发了硼自由基活化苄基 C—OH 键的新策略,并成功实现了可见光催化 CO₂ 参与苄醇 C—OH 键的还原羧基化反应^[10].在该策略下,作者巧妙地利用苄醇中的氧与硼自由基配位形成 4-中心-7-电子的 B—O 自由基中

间体,在可见光催化下实现 C(sp³)—OH 键活化生成相应的烷基自由基,进而通过光催化单电子转移形成苄基碳负离子,再对 CO₂ 亲核进攻,高收率地合成一系列羧酸类化合物(Scheme 1).

图式 1 硼自由基活化 C(sp³)—OH 键新策略

Scheme 1 New strategy for boryl radical activation of C(sp³)—OH bond

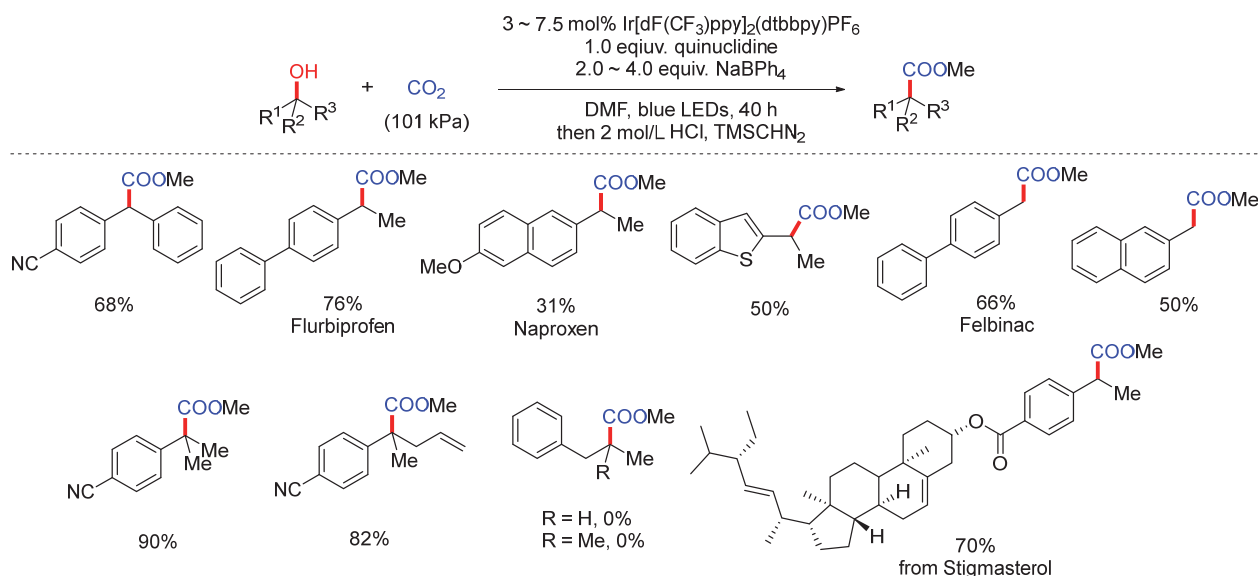
该反应以 Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ 为光催化剂,四苯基硼化钠作为硼自由基前体,1-氮杂双环[2.2.2]辛烷作为碱,N,N-二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂,在 30 W 蓝光 LED 照射下于室温下进行,目标产物分离收率高达 90% (Scheme 2).反应具有广谱的底物适用范围,一系列伯、仲苄醇在温和条件下都能顺利地转化成相应的芳基乙酸类化合物,对称或不对称的二芳基甲醇以及 α-芳基或 α-杂芳基取代的乙醇都能在温和条件下顺利转化.缺电子的酯基、酰胺基、砜、氰基、烯烃、氟以及富电子的甲氧基等官能团都能在反应中兼容.除此以外,叔醇也能够在该条件下顺利地参与到反应之中,为含羧基季碳中心的构建提供了又一有效策略.利用该方

* Corresponding author. E-mail: dgyu@scu.edu.cn. Published online August 8, 2022.

法, 作者还实现了非甾体抗炎药氟比洛芬、萘普生的合成, 证明该方法具有较好的应用前景(Scheme 2)。

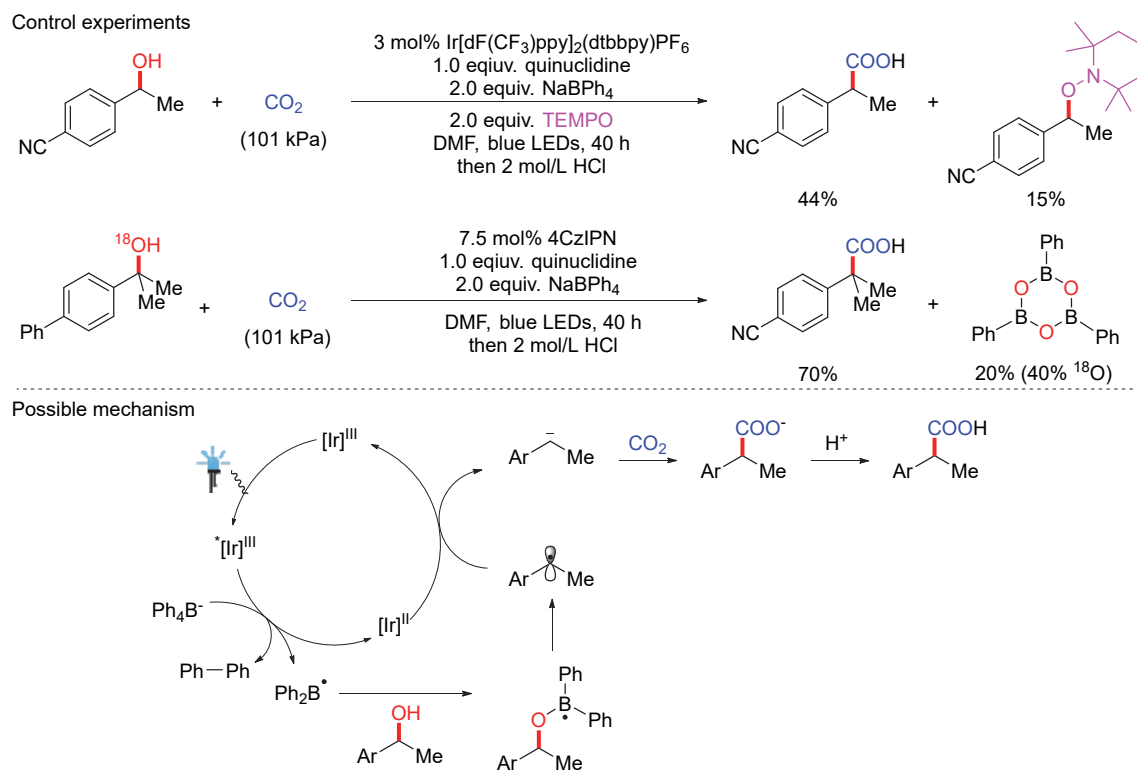
研究表明硼自由基前体对该反应影响比较明显, 当使用 BPh_3 , NaBF_4 , B_2pin_2 , $\text{NaB(4-F-C}_6\text{H}_4)_4$ 和 $\text{NaB[3,5-(CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3]_4$ 作为硼自由基前体时, 反应不能发生; 四苯基硼化锂和四苯基硼化钾对反应也有一定的影响。控

制实验表明光催化剂、光照、四苯基硼化钠和 CO_2 等都是反应发生必要条件, 缺一不可。在此基础上, 作者进行了反应机理研究(Scheme 3)。在标准反应条件下进行 ^{18}O 同位素示踪实验, 证实了副产物苯硼酸酐中的氧原子部分来自于底物醇; 通过自由基抑制实验证实了反应中苄基 C-OH 键断裂生成了苄基碳自由基。结合密度



图式 2 反应底物普适性和实用性

Scheme 2 Substrate scope and utility of this strategy



图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Possible mechanism

泛函理论(DFT)计算, 作者提出了可能的反应机理: 可见光照射下, 激发态的光催化剂与四苯基硼化钠经单电子转移, 脱去联苯后生成二苯基硼自由基($\text{Ph}_2\text{B}\cdot$); 接着, $\text{Ph}_2\text{B}\cdot$ 与苄醇羟基(OH)配位形成 $\text{B}-\text{O}$ 自由基络合物, 然后发生苄基 $\text{C}-\text{O}$ 键均裂形成苄基碳自由基; 随后, 该苄基碳自由基被还原态的光催化剂单电子还原为相应的苄基碳负离子, 再与 CO_2 反应得到相应的羧酸负离子, 进一步酸化得到相应的目标产物。

综上, 该工作发展了一种利用硼自由基促进苄醇 $\text{C}-\text{OH}$ 键断裂的新型反应模式。该策略不仅开拓了 CO_2 的高值化利用的新路径, 实现了温和条件下 CO_2 高效转化, 还为醇类化合物直接高效转化提供了有效策略, 具有广阔的应用前景。

References

- [1] Yu, D.-G.; Luo, S.; Zhao, F.; Shi, Z.-J. In *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation*, Hoboken, New Jersey, Wiley, 2014.
- [2] Ran, C.-K.; Niu, Y.-N.; Song, L.; Wei, M.-K.; Cao, Y.-F.; Luo, S.-P.; Yu, Y.-M.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 18.
- [3] Fan, Z.; Chen, S.; Zou, S.; Xi, C. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2781.
- [4] Taniguchi, T. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8995.
- [5] Wu, C.; Hou, X.; Zheng, Y.; Li, P.; Lu, D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2898.
- [6] Li, Y.-L.; Zhang, S.-Q.; Chen, J.; Xia, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7306.
- [7] Li, W.-D.; Jiang, Y.-Q.; Li, Y.-L.; Xia, J.-B. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 1710.
- [8] Ran, C.-K.; Chen, X.-W.; Gui, Y.-Y.; Liu, J.; Song, L.; Ren, K.; Yu, D.-G. *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 1336.
- [9] Ye, J.-H.; Ju, T.; Huang, H.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2518.
- [10] Li, W.-D.; Wu, Y.; Li, S.-J.; Jiang, Y.-Q.; Li, Y.-L.; Lan, Y.; Xia, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8551.

(Zhao, C.)