

电化学促进的烯烃和炔烃双官能团化反应研究进展

李秀英[†] 陶萍芳[†] 程泳渝 胡琼 黄伟娟
李芸 罗志辉* 黄国保*

(玉林师范学院 广西农产资源化学与生物技术重点实验室 广西玉林 537000)

摘要 不饱和烃(烯烃或炔烃)的双官能团化反应是引入一些官能团的重要策略,也是合成多取代烃类化合物的重要方法,在天然产物全合成及药物合成等领域被广泛应用.综述了最近五年来电化学介导不饱和烃的双官能团化反应中的最新研究进展.按照烯烃的双官能团化、不饱和烃的环化反应的分类介绍了电化学介导在不饱和烃的双官能团化反应中的应用及相关的反应机理,为今后此类反应在有机合成中的应用提供参考.

关键词 电化学; 烯烃/炔烃; 双官能团化

Recent Progress on the Electrochemical Difunctionalization of Alkenes/Alkynes

Li, Xiuying[†] Tao, Pingfang[†] Cheng, Yongyu Hu, Qiong Huang, Weijuan
Li, Yun Luo, Zhihui* Huang, Guobao*

(Guangxi Key Laboratory of Agricultural Resources Chemistry and Biotechnology,
Yulin Normal University, Yulin, Guangxi 537000)

Abstract The difunctionalization of unsaturated hydrocarbons (alkenes or alkynes) is an important strategy to introduce functional groups, and is also an important method to synthesize polysubstituted hydrocarbons, which is widely used in the fields of total synthesis of natural products and drug synthesis. The latest research progress on the electrochemically enabled difunctionalization of alkenes or alkynes in recent five years is summarized. According to the classification of difunctionalization of alkenes and cyclization of unsaturated hydrocarbon, the application and the related reaction mechanism are introduced. It is hoped that this review can be referred to the future application in organic synthesis of electrochemic-mediated difunctionalization of alkenes/alkynes.

Keywords electrochemistry; alkenes/alkynes; difunctionalization

由于双官能团化反应具有合成步骤简单、原子经济性强和原料成本低等特点,逐渐引起了化学家的广泛关注和浓厚研究兴趣.虽然不饱和烃的双官能团化反应已经获得了很大的发展,但主要发展了铜、铁等过渡金属催化剂以及无金属催化剂条件下的氧化策略.这些氧化自由基策略反应条件苛刻(一般反应温度超过 80 °C),特别是对于过氧化物催化氧化的不饱和烃双官能团(烯烃或炔烃),反应还存在安全隐患^[1].

π 键是一种非常理想的反应活性位点.它既可以作

为自由基受体,也可以通过氧化成为自由基离子参与有机反应从而引入各种官能团^[2].近年来,利用电化学方法对不饱和烃进行直接官能团化引起了广大合成工作者的关注,尤其是烯烃的双官能团化反应.电化学合成是近年来发展较快的一项新技术.与传统有机合成方法相比:无需使用氧化还原试剂;反应条件温和;通过调节电压与电流的大小可实现反应选择性的控制;同一电解装置可用于不同类型的反应,有利于实现级联反应;可克服传统合成方法中存在的某些难以解决的困难^[3].

* Corresponding authors. E-mail: lzjx0915@163.com; lzhu1_1980@163.com

Received April 27, 2022; revised June 13, 2022; published online September 8, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21961042), the Basic Ability Improvement Project of Young and Middle-Aged Teachers in Guangxi Colleges (Nos. 2021KY0587, 2022KY0572) and the Program of Yulin Normal University (Nos. G2021ZK16, G2022ZK08).

国家自然科学基金(No. 21961042)、广西高校中青年教师基础能力提升(Nos. 2021KY0587, 2022KY0572)及玉林师范学院科研(Nos. G2021ZK16, G2022ZK08)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

本综述主要对 2017 年至 2022 年报道的电化学介导的不饱和烃的双官能团化反应进行了综述. 根据反应类型, 按照烯烃的双官能团化、不饱和烃的环化反应的介绍介绍了电化学介导在不饱和烃的双官能团化反应中的应用及相关的反应机理, 希望为今后有机反应中双官能团化反应提供参考.

1 电化学介导烯烃的双官能团化

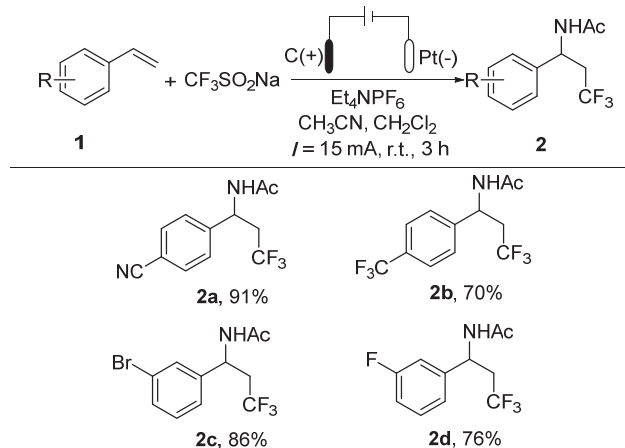
烯烃是许多有机化合物和有机合成中间体中普遍存在的活泼性官能团, 通过在烯烃双键上直接选择性地引入两个官能团, 可以将底物转化为具有生物活性化合物或天然产物衍生物. 因此, 开发烯烃的双官能团化的通用方法是有机化学的一个重要目标. 在众多的合成方法中, 以电化学氧化烯烃的双官能团化成为近年来的研究热点.

目前, 电化学氧化烯烃双官能团化大致可以通过三种策略来实现. 第一种策略是亲核试剂在阳极被氧化成自由基中间体, 自由基中间体与烯烃进行加成反应生成碳自由基中间体, 随后碳自由基中间体被阳极氧化生成碳正离子, 最后与亲核试剂反应生成最终产物, 或者碳自由基中间体直接与另一分子自由基反应生成最终产物. 第二种策略是烯烃在阳极被氧化生成自由基阳离子, 随后亲核试剂与自由基阳离子加成形成碳自由基中间体, 碳自由基中间体再次被氧化形成碳正离子, 其与亲核试剂反应生成最终产物. 第三种策略是使用氧化还原催化剂控制自由基中间体在烯烃上的加成. 根据催化剂对反应活性的调节作用可分为两类: 一类是氧化还原催化剂与底物进行协同作用. 它们可以通过激活前沿分子轨道(即酸/碱等)来促进电子向底物或从底物转移. 一类是活化氧化还原催化剂. 它们直接与电极相互作用介导电极与底物之间的电子转移. 这些催化剂也可能参与随后的化学步骤, 也称为电催化剂^[4].

1.1 通过阳极氧化自由基前体

黄玉冰课题组^[5]以三氟甲基亚磺酸钠作为三氟甲基源, 乙腈为 N-亲核试剂, 采用电氧化策略, 实现了芳基烯烃 **1** 的胺化三氟甲基化. 该反应在无金属和外加氧化剂的电解条件下, 实现了碳碳双键的高效区域选择性双官能团化, 从而生成了一系列产率良好至优异的三氟甲基酰胺化合物 **2** (Scheme 1). 该反应以乙腈和二氯甲烷 ($V:V=1.5:1$) 为混合溶剂, 在不分隔的电解池中使用碳棒为阳极和铂片为阴极, 四乙基六氟磷酸铵作为支持电解质进行 (Scheme 1).

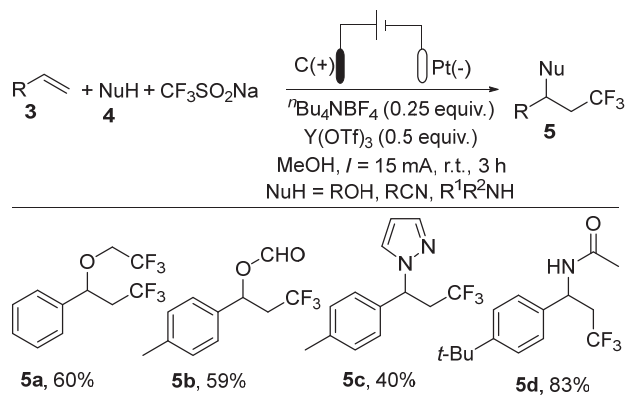
2018 年, Cantillo 课题组^[6]报道了三氟甲基亚磺酸钠和水在不分隔电解池中进行成对电解, 三氟甲基亚磺酸根阴离子在阳极被氧化是三氟甲基自由基的来源, 而水



图式 1 电化学介导烯烃胺化三氟甲基化

Scheme 1 Electrochemically mediated trifluoromethylation of alkene amination

在阴极起着氧化剂和亲核试剂双重作用, 为反应提供羟基, 实现了烯烃 **3** 三氟甲基化电化学氧化反应. 随后, 雷爱文课题组^[7]将亲核试剂扩展到含氧亲核试剂和含氮亲核试剂中, 在恒定电流以及三氟甲基亚磺酸钠存在下, 实现了烯烃分子间的新型氧化三氟甲基化和氨基三氟甲基化反应 (Scheme 2). 当亲核试剂为甲醇时, 能以良好的产率获得相应的三氟甲基化产物 **5a**. 当亲核试剂为羧酸时, 能以中等至良好的产率获得相应的三氟甲基化酯类化合物 **5b**. 当亲核试剂为氨或者乙腈时, 也能获得相应的含氮三氟甲基化产物 **5c** 和酰胺三氟甲基化产物 **5d** (Scheme 2).

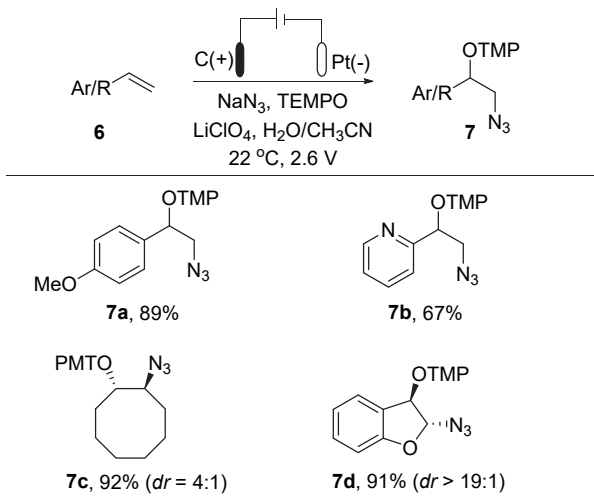


图式 2 电化学介导烯烃分子间氧化三氟甲基化和氨基三氟甲基化

Scheme 2 Electrochemically mediated intermolecular oxidative trifluoromethylation and amino trifluoromethylation of olefins

2018 年, 林松课题组^[8]在配备石墨阳极和铂阴极的不可分割电池中, 使用叠氮化钠、四甲基哌啶氧化物 (TEMPO)、高氯酸锂以及水与乙腈的混合溶剂, 实现了 TEMPO- N_3 络合物介导的烯烃电化学叠氮加氧反应 (Scheme 3). 反应过程中 TEMPO 在阳极被氧化形成

TEMPO⁺, 其与叠氮化物进一步反应后形成电荷转移络合物 TEMPO-N₃, 该络合物能可逆地分解为 TEMPO•和叠氮自由基, 随后叠氮自由基和 TEMPO•添加到烯烃中得到叠氮加氧产物(Scheme 3).



图式 3 电化学介导的烯烃的叠氮氧化

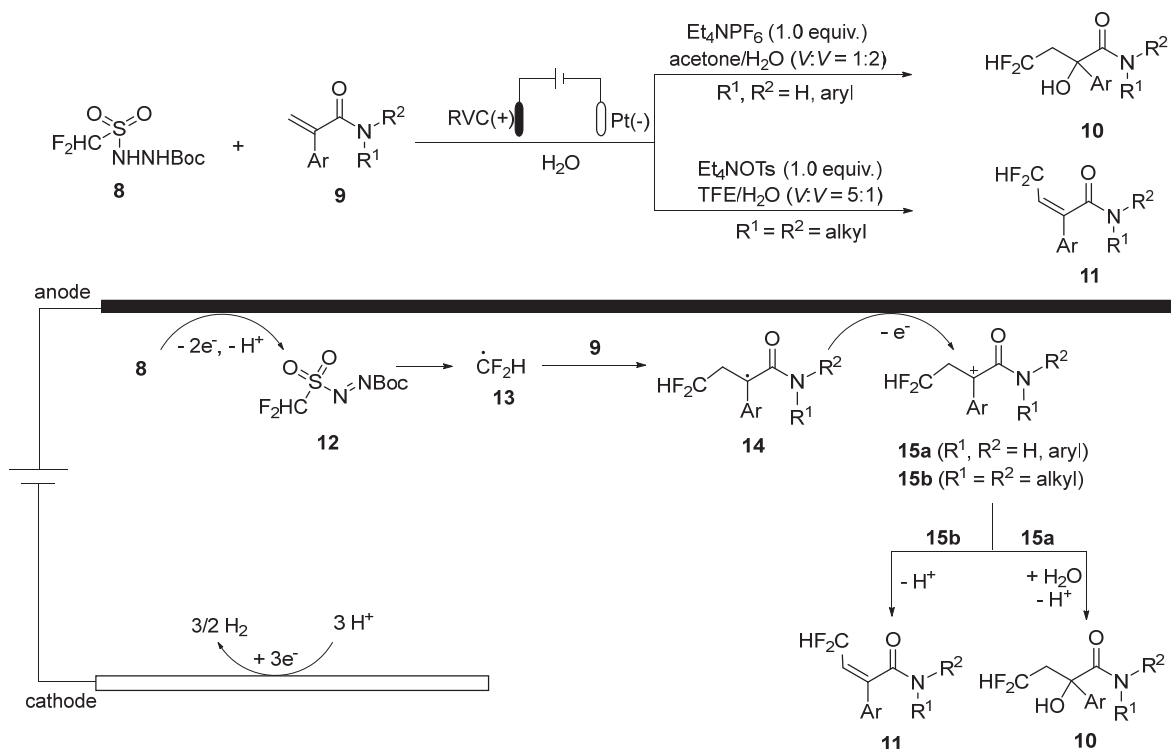
Scheme 3 Electrochemically mediated azide oxidation of alkenes

2019 年, 徐海超课题组^[9]用一种新型的氟试剂 **8** 与丙烯酰胺反应, 实现了丙烯酰胺的电化学 1,2-羟基二氟甲基化和碳氢二氟甲基化反应. 反应结果表明, 1,2-双

官能团化或碳氢官能团化是由丙烯酰胺氮原子上的取代基决定的(Scheme 4). 当丙烯酰胺为二级 *N*-芳基丙烯酰胺时, 通过烯烃羟基二氟甲基化反应生成 α -羟基酰胺 **10**. 当底物为三级丙烯酰胺时, 可获得二氟化丙烯酰胺化合物 **11**. 因为带有仲酰胺部分的碳正离子 **15a** 可能与氮氧烯丙基阳离子存在平衡, 有利于加成反应而不是质子消除. 而叔酰胺 **15b** 的氮原子上没有氢原子, 只能进行质子消除反应, 主要产物为 *Z*-二氟化丙烯酰胺化合物 **11** (Scheme 4).

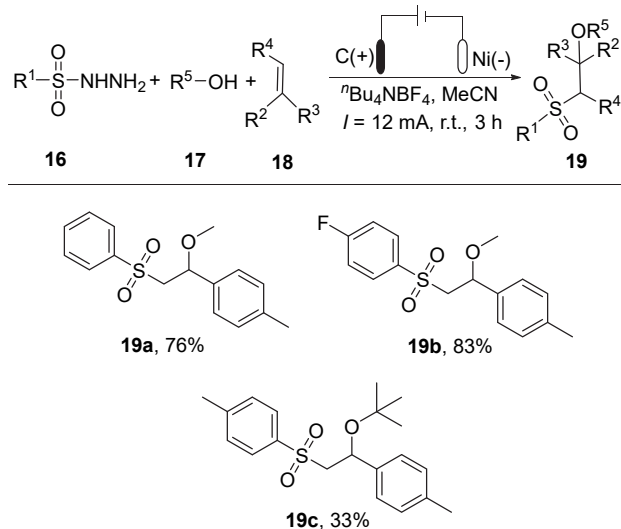
β -烷氧砜是许多生物活性分子的结构基序, 也是有机合成中十分重要的中间体. 通常 β -烷氧砜化合物主要通过 α,β -不饱和砜的烷氧基化或 β -烷氧基砜化物的氧化来制备. 但是这两种方法通常需要多个步骤来合成起始原料, 并且外源添加剂或氧化剂的使用也限制了这些方法的适用性. 因此探索一种更高效、更绿色的合成方法, 从现成的原料中构建结构多样的 β -烷氧基砜化合物具有重要意义. 2018 年, 雷爱文课题组^[10]报道了磺酰肼 **16**、醇 **17** 与烯烃 **18** 的电化学氧化烷氧砜酰化反应, 得到 β -烷氧砜化合物 **19** (Scheme 5). 反应不仅适用于伯醇, 仲醇和叔醇也能顺利得到相应的 β -烷氧基砜化合物, 遗憾的是产率相对较低.

2020 年, 胥波课题组^[11]也利用苯磺酰肼 **20** 能氧化成硫自由基这一思路, 将烯烃和炔烃作为自由基受体实现了电化学氧化烯烃氧磺酰化和炔烃磺酰化反应. 当自



图式 4 电化学介导的缺电子烯烃的二氟甲基化反应

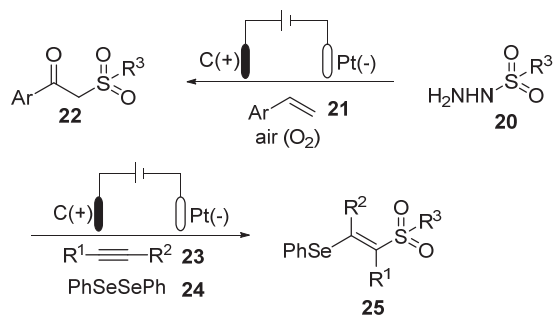
Scheme 4 Electrochemical difluoromethylation of electron-deficient alkenes



图式 5 电化学氧化烷氧磺酰化反应

Scheme 5 Electrochemical oxidative alkoxylation of alkenes

由基受体为烯烃 **21** 在氧气氛围下可得到各种 β -酮磺化合物 **22**。当自由基受体为炔烃 **23**，另一组分为二苯基二硒醚 **24** 时，可得到各种硒化乙烯基磺化合物 **25** (Scheme 6)，并且产率良好。硒化乙烯基磺化合物和 β -酮磺化合物是非常有价值的合成中间体，具有广泛的生物和药理活性。

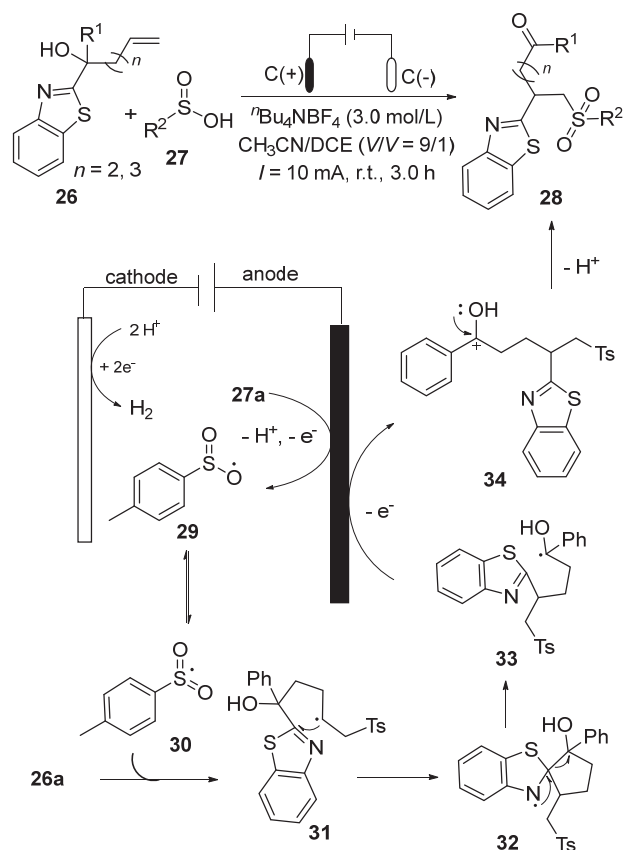


图式 6 电化学介导氧化炔烃/烯烃与磺酰肼反应

Scheme 6 Electrochemical oxidation-induced difunctionalization of alkenes and alkynes with sulfonyl hydrazides

不仅磺酰肼化合物在电化学条件下可以氧化成磺酰基自由基，亚磺酸化合物也可以在合适的电化学条件下氧化成磺酰基自由基。2018 年，郭凯课题组^[12]在电化学条件下将亚磺酸氧化为磺酰基自由基，实现了烯烃 **26** 与亚磺酸化合物 **27** 的磺酰化/杂芳基化反应，合成杂环磺酰化合物 **28** (Scheme 7)。初步推测的反应机理是，对甲苯亚磺酸 **27a** 脱质子后进行阳极单电子转移 (SET) 反应，生成氧中心自由基中间体 **29**，磺酰自由基 **30** 与自由基中间体 **29** 是一对共振结构式，可以与含苯并噻唑和羟基取代基的烯烃 **26a** 发生加成反应生成碳自由基

中间体 **31**，随后进行分子内加成环化反应生成螺环氮自由基 **32**。氮自由基触发碳-碳键断裂导致螺旋环打开生成酮基 **33**，中间体 **33** 在阳极发生单电子氧化反应生成阳离子中间体 **34**。最后 **34** 脱质子得到产物 **28** (Scheme 7)。

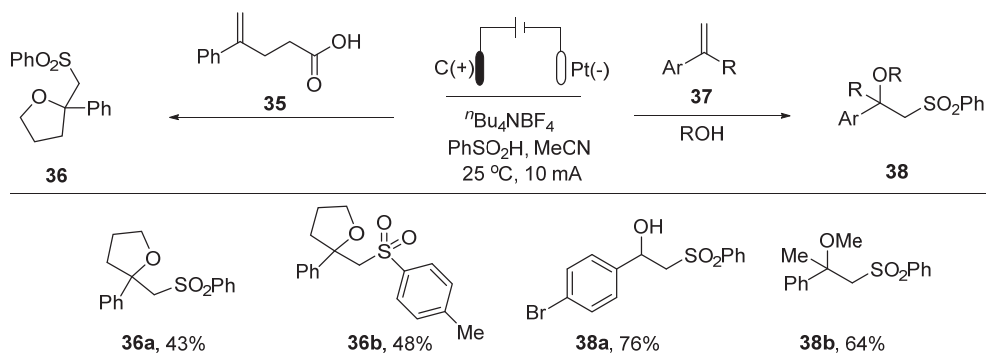


图式 7 电化学介导的烯烃磺酰化/杂芳基化反应

Scheme 7 Electrochemical sulfonation/heteroarylation of alkenes

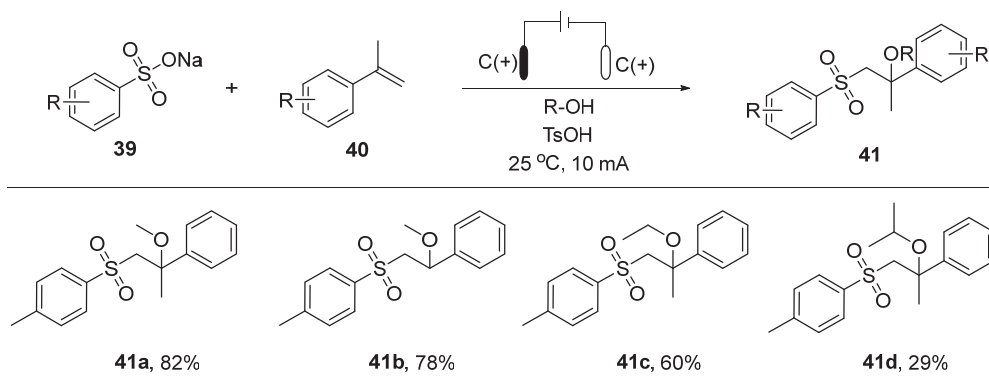
2019 年，孙建伟课题组^[13]报道了烯烃电化学邻杂二功能化合成 β -氧磺的方法。以四氟硼酸四丁基铵为添加剂，石墨棒为阳极，铂为阴极，乙腈为溶剂时，用亚磺酸实现了烯烃的电化学氧化磺化 (Scheme 8)。以乙腈和水为原料合成 β -羟基磺，用醇取代水可得到相应的 β -烷氧基磺 **38**。将该方法应用于 4-苯基-4-烯酸和各种芳香亚磺酸合成 β -磺酰基内酯 (Scheme 8)。

同年，韩建林课题组^[14]报道了用亚磺酸钠取代磺酰肼和亚磺酸，以碳板为电极，高氯酸锂作为电解液，对甲苯磺酸作为附加电解液，在乙醇溶液中实现了通过苯乙烯电化学烷氧磺酰化反应合成 β -烷氧磺的方法 (Scheme 9)。该反应通过亚硫酸钠的阳极氧化产生相应的磺酰基自由基，该自由基在与苯乙烯进一步加成后，经过氧化反应生成仲阳离子，仲阳离子在与醇的亲核加成过程中生成目标产物 **41** (Scheme 9)。



图式 8 电化学介导的烯烃磺酰化反应

Scheme 8 Electrochemically mediated olefin sulfonation



图式 9 电化学介导的烯烃的烷氧基磺化反应

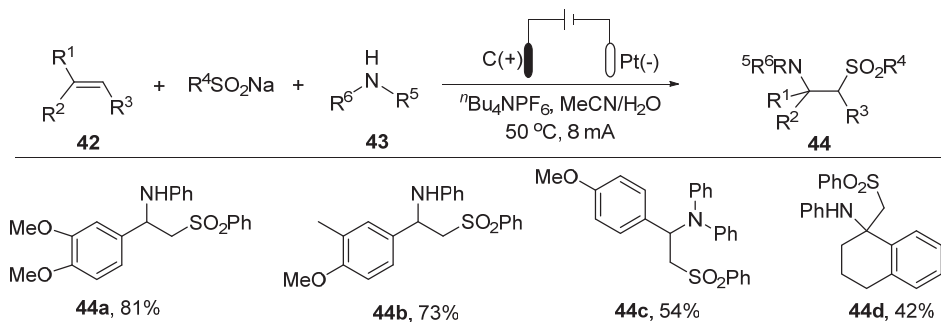
Scheme 9 Electrochemically mediated alkoxy sulfonation of alkenes

李金恒课题组^[15]采用烯烃与胺和磺酸钠的多组分反应实现了烯烃的电化学 1,2-氨基磺酰化反应。以四丁基六氟磷酸铵为添加剂, 乙腈和水为混合溶剂, 在含有石墨棒阳极和铂阴极的未分隔电解池中进行反应 (Scheme 10)。反应通过电化学氧化磺酸钠生成磺酰基自由基来进行, 自由基进一步与烯烃反应, 所得中间体再次被阳极氧化形成碳正离子, 随后被去质子化的亲核胺攻击得到目标产物 **44** (Scheme 10)。

潘毅课题组^[16]报道了含烷基取代叔醇的烯烃与亚磺酸钠反应, 通过 1,4-烷基迁移, 合成了 α -磺酰- β -烷基

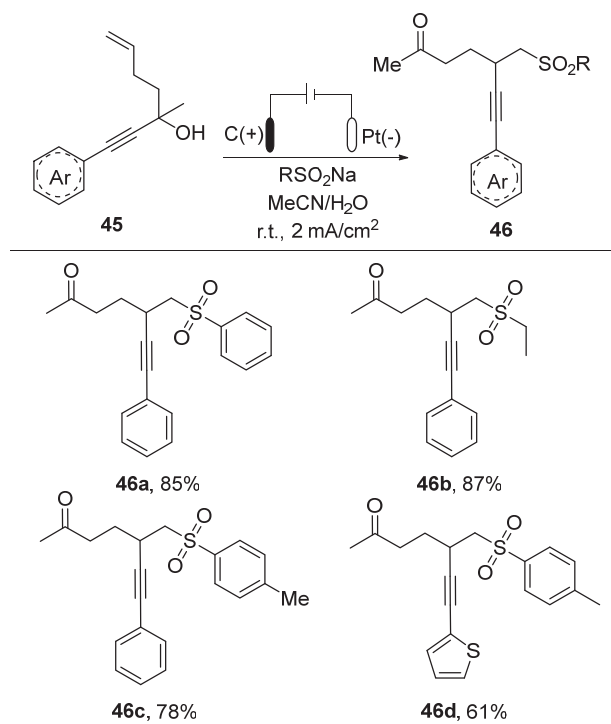
化产物 (Scheme 11)。电化学烷基磺酸化是由亚磺酸钠在阳极被氧化生成磺酰基自由基引发的, 磺酰基先与烯烃加成形成碳自由基, 碳自由基与炔烃发生分子内环化反应形成乙烯基自由基, 随后发生 C—C 键裂解、脱氢, 最后在阳极被氧化生成最终产物 **46** (Scheme 11)。

胡雨来课题组^[17]报道了一种区域选择性和化学选择性好的烯烃甲酰氧基化电化学方法 (Scheme 12)。该反应产率良好且官能团兼容性较好, 对于复杂烯烃双官能团化同样具有较好的适用性, 可用于药物和生物活性化合物的后期官能团化反应 (Scheme 12)。



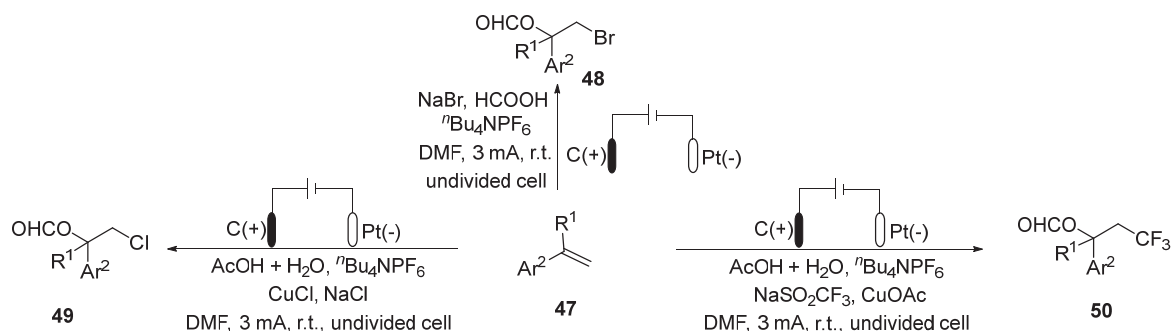
图式 10 电化学介导的烯烃的胺化磺化反应

Scheme 10 Electrochemically mediated amination sulfonation of alkenes



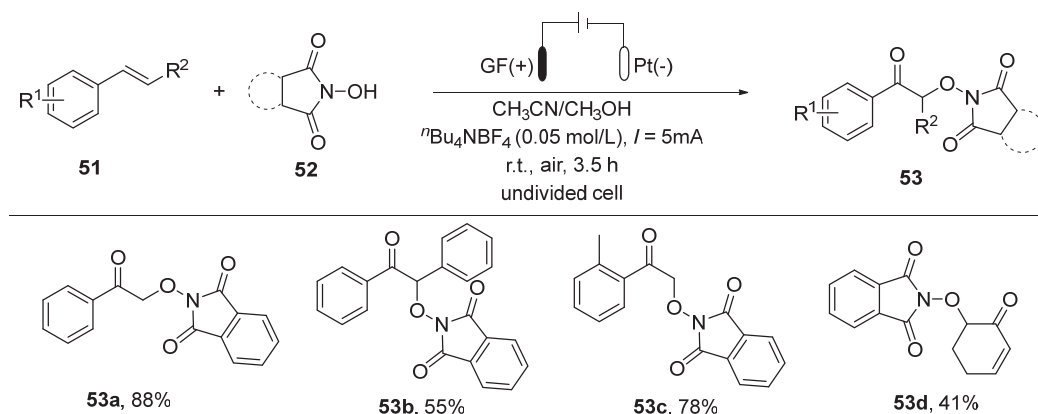
图式 11 电化学介导的烯烃的磺化反应

Scheme 11 Electrochemically mediated sulfonation of alkenes



图式 12 电化学介导的烯烃甲酰氧化反应

Scheme 12 Electrochemically mediated olefin formylation reaction



图式 13 电化学介导的烯烃氧酮化反应

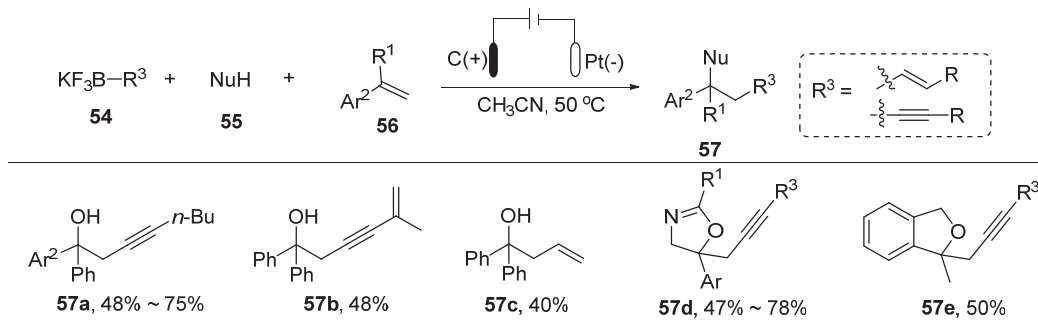
Scheme 13 Electrochemically mediated oxyketonation of olefins

孙培培课题组^[18]报道了以空气为氧源,通过一种环保且安全的方法实现了烯烃的电化学氧化双官能团化,合成了多种 α -含氧酮化合物 **53** (Scheme 13). 产物可以进一步转化为一些有用的化合物,如磷酸乙烯和 1,2-二酮. 该方法反应条件温和,底物范围广(Scheme 13).

1.2 烯烃在阳极被氧化

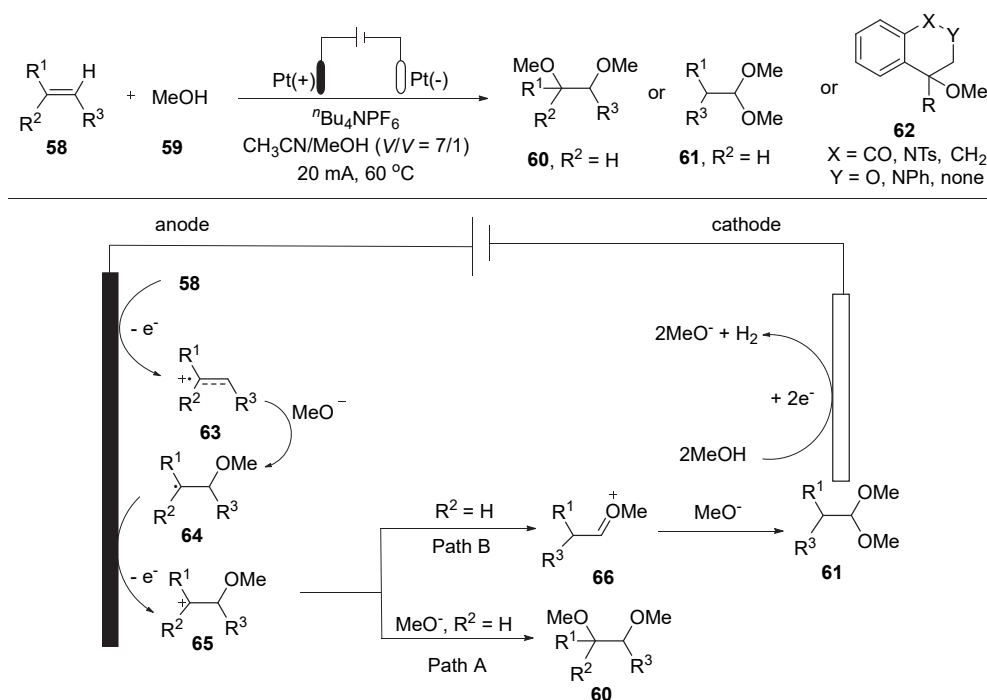
2018 年,徐海超课题组^[19]报道了有机三氟硼酸盐 **54** 和亲核试剂 **55** 与烯烃 **56** 的三组分反应,合成了含氧取代基化合物 **57**,实现了芳基烯烃的区域选择性和化学选择性羟基-炔化和烯化反应(Scheme 14). 官能团兼容性较好,不仅耐受各种烯烃和有机三氟硼酸盐,还能兼容各种亲核试剂. 进一步研究发现,当烯烃上合适的位置含有链状内酰胺或羟基时,可分别合成噻唑类化合物 **57d** 和异苯并呋喃类化合物 **57e** (Scheme 14).

随后,徐坤课题组^[20]利用甲醇作为亲核试剂,实现了烯烃二甲氧基化反应. 反应产物根据烯烃的取代模式和亲核反应位点(如 COOH, CONHPh, NHTs)的不同而不同(Scheme 15). 该方法为构建内酯、内酰胺和吡啶类化合物提供了一种新颖的合成方法. 控制实验表明反应经历一种离子途径: 首先烯烃 **58** 在阳极被氧化生



图式 14 电化学介导的烯炔羟基-炔化和-烯化反应

Scheme 14 Electrochemically enabled carbohydroxylation of alkenes



图式 15 烯炔二甲氧基化电化学反应

Scheme 15 Electrochemical dimethoxylation of olefins

成自由基阳离子 **63**, 然后进行甲氧基亲核加成得到碳自由基 **64**, 接着 **64** 再次被氧化生成碳正离子 **65**. 由于亲核加成和自由基氧化过程较快, 碳正离子 **65** 被认为是这一过程的主要中间体. **65** 经历两种不同的反应路径, 这取决于 **65** 的稳定性, 具有多个取代基的较稳定的阳离子通过直接亲核加成(路径 A)生成二甲氧基化合物 **61**, 而较不稳定的阳离子通过半频哪醇重排(路径 B)合成缩醛化合物 **60** (Scheme 15).

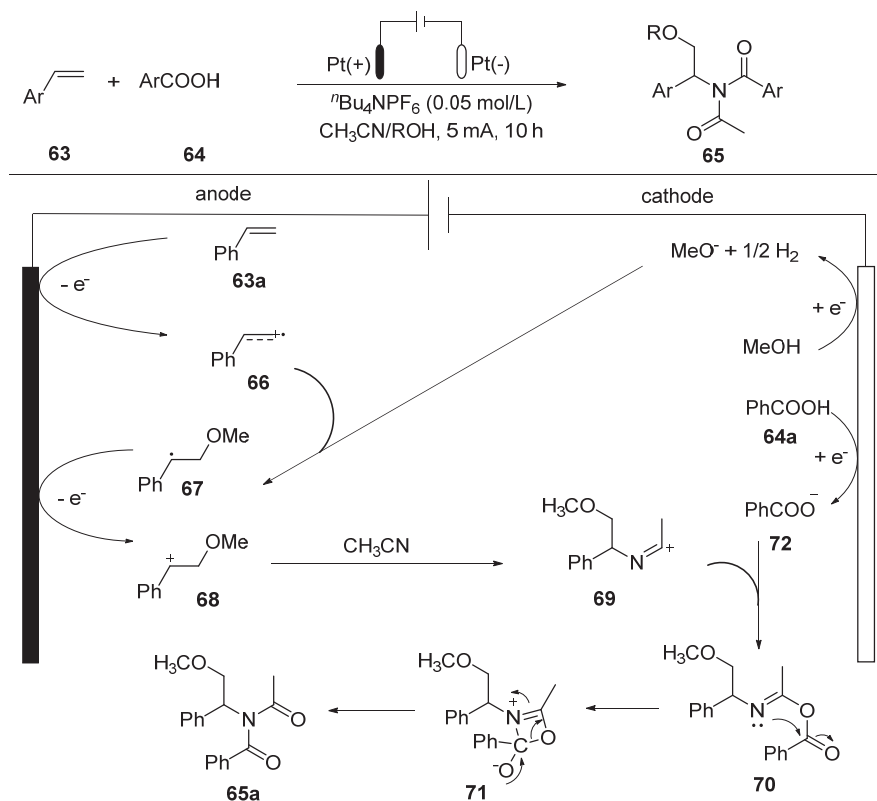
2019 年, 孙培培课题组^[21]也利用阳极氧化芳基乙烯形成烯炔自由基阳离子与芳基酸、乙腈和醇反应, 通过 Mumm 重排反应生成酰亚胺化合物(Scheme 16). 该课题组认为反应可能的机理是: 阳极氧化苯乙烯 **63a** 产生的自由基阳离子 **66** 被甲醇阴极还原, 得到的甲氧基负离子迅速捕获生成碳自由基 **67**, **67** 被阳极氧化生成碳正离子 **68** 后被乙腈捕获形成腈鎓离子 **69**. 苯甲酸 **64a**

在阴极释放出苯甲酸根离子 **72**, **69** 与 **72** 发生亲核反应生成 *O*-酰基异酰胺 **70**, 然后进行分子内环化反应生成中间体 **71**. 由于结构不稳定, **71** 很快进行 Mumm 重排生成最终产物 **65a**. 该体系具有较好的官能团兼容性, 适用于含各种取代基的芳基酸、烯炔, 以及伯醇、仲醇和叔醇, 还能适用于药物分子和天然产物的后期官能团化 (Scheme 16).

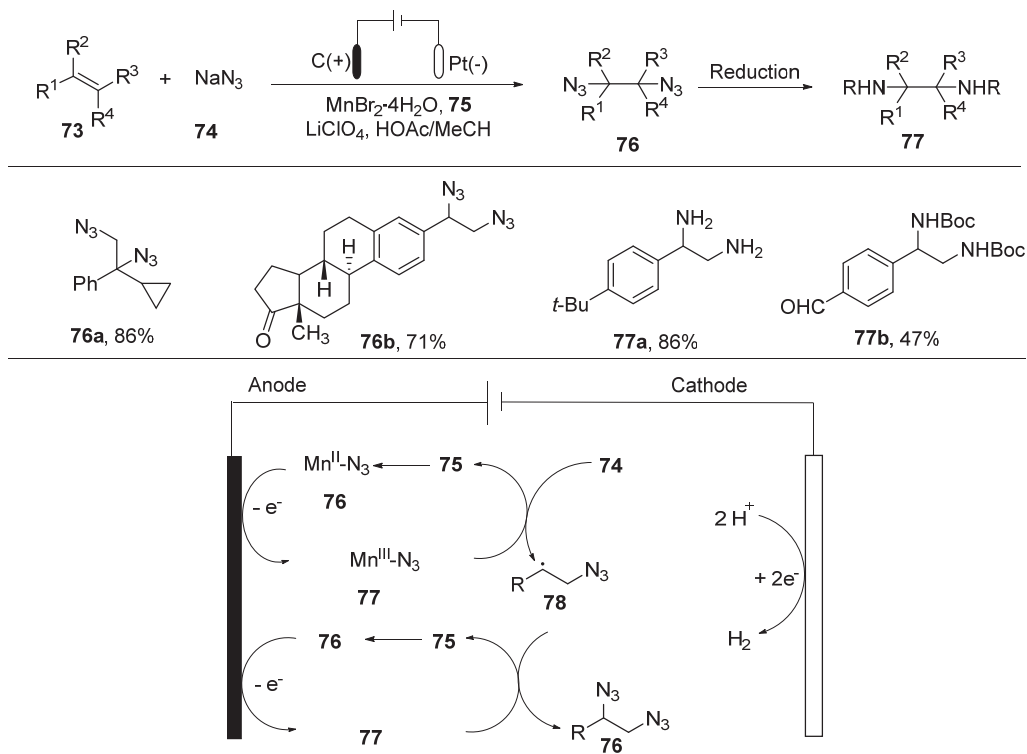
1.3 使用氧化还原催化剂控制自由基中间体在烯炔上的加成

1.3.1 电化学与金属协同作用控制自由基中间体在烯炔上的加成

2017 年, 林松课题组^[22]报道了电化学条件下, 以溴化锰为氧化还原活性催化剂, 叠氮化钠与烯炔进行重氮化反应生成 1,2-双重氮化合物(Scheme 17). 各种烷基



图式 16 电化学介导的芳基乙烯合成酰亚胺化合物
Scheme 16 Electrochemical synthesis of aryl ethylene imides



图式 17 电化学介导的烯烃重氮化反应
Scheme 17 Electrochemical diazotization of alkenes

烯烃、芳基烯烃, 甚至是一些含特殊取代基(如羟基、醛羰基、羧基、氨基、叁键和巯基等)的烯烃也都适用于该反应. 合成的 1,2-二重氮化合物 **76** 可进一步还原成邻二胺化合物 **77**, 反应具有较高的化学选择性, 并且重氮化和还原过程可以连续进行, 无需分离叠氮化合物. 该方法为有机合成和催化剂设计提供了一个很有参考价值的思路, 该课题组还提出了该重氮化反应可能的反应机理(Scheme 17): 首先二价锰催化剂 **75** 与叠氮离子络合成 MnII-N_3 **76**, **76** 在阳极被氧化后生成 MnIII-N_3 **77** 后释放出两倍的叠氮自由基与烯烃 **74** 反应完成重氮化过程. 反应成功的关键在于基团转移剂 MnIII-N_3 **77** 的形成, 它是由 MnII-X (溴或乙酰氧基)与叠氮化钠通过配体交换形成 MnII-N_3 **76**, 随后被阳极氧化形成的. 再加上电化学精准的氧化电位控制, 该体系具有广泛的底物通用性和较好的官能团兼容性.

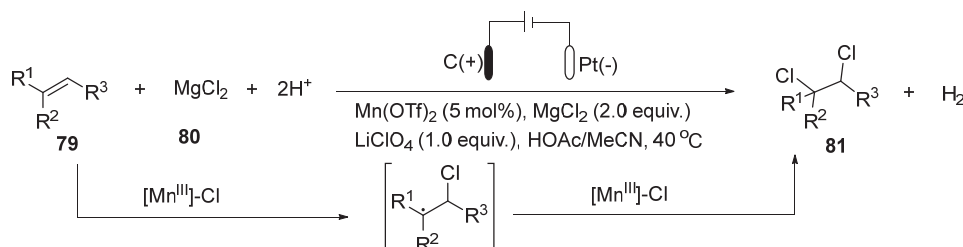
该课题组^[23]又将叠氮化钠改为氯化镁, 顺利地将这种新机理拓展到烯烃的邻二氯化反应中(Scheme 18). 该方法提供了一个操作简单、可持续的途径来获得各种邻二氯化化合物. 含有氧化不稳定取代基(例如羟基、醛羰基、巯基和氨基等)的烯烃, 都可以转化成具有高化学选择性的邻二氯化物 **81** (Scheme 18).

该小组^[24]利用氯化锰的催化-电化学氧化作用, 实现了阳极耦合电解丙二腈或氰基乙酸盐和氯化钠与烯烃的氯烷基化电化学催化反应(Scheme 19). 在单一的合成操作中构建了邻位碳-碳和碳-氯键, 官能团耐受性

较好, 还可以将氯烷基化产物进行衍生化反应, 构建结构更复杂的化合物. 该小组进行了一系列的控制实验, 包括分隔电解池电解, 确定了关键的自由基中间体及其电催化形成的途径. 循环伏安法数据进一步确证了提出的机理, 即在阳极耦合电解中, 锰介导平行氧化生成两个自由基中间体, 通过阳极分别氧化形成碳自由基和高价态的金属锰-氯配合物, 以高区域性和化学选择性得到对应的产物 **85** (Scheme 19).

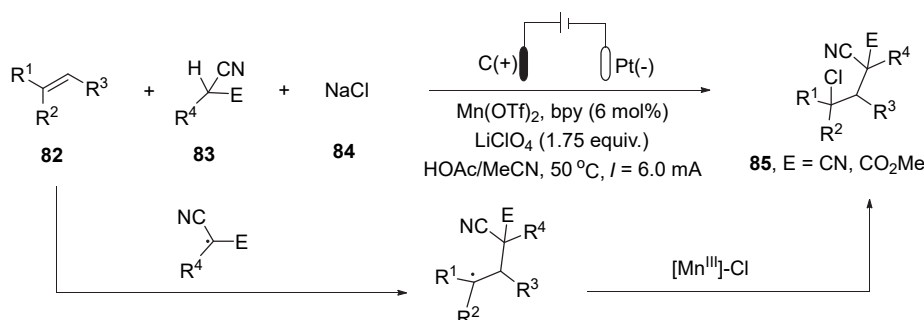
该课题组^[25]还报道了在电化学条件下, 金属铜催化剂可以促使芳基烯烃类化合物与氧磷类化合物和三甲基胍基硅烷发生氰/膦酰化双官能团化反应, 得到多种有机磷类化合物. 该反应以石墨碳为阳极, 铂片为阴极, 二氟甲磺酸铜为催化剂, 双噁唑啉为配体, 四丁基四氟硼酸铵为电解质, *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂, 2,2,2-三氟乙醇作为添加剂, 在 0 °C 下恒定电流为 3 mA 的电解池中进行反应得到产物. 他们推测可能的机理是配体-铜(I)氰基配合物在阳极被氧化形成配体-铜(II)氰基配合物, 其与氧化膦反应产生磷自由基, 磷自由基与烯烃加成形成碳自由基中间体, 随后与配体-铜(II)氰基配合物反应得到最终产物.

胡雨来课题组^[26]报道了一种在电化学条件下烯烃的酰氧化/三氟甲基化反应, 该反应以三氟甲基亚磺酸钠为三氟甲基源, *N,N*-二甲基甲酰胺为酰氧化试剂, 在不分隔电解池中, 以醋酸铜作为催化剂, 碳作为阳极, 铂作为阴极(Scheme 20). 在选择的各种烯烃化合物中,



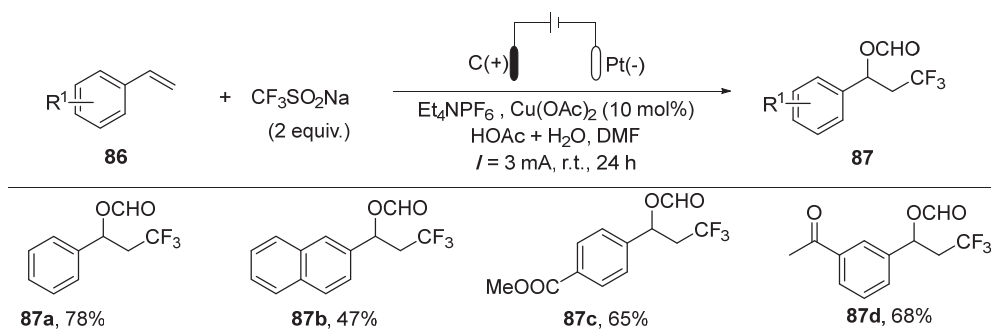
图式 18 烯烃的电化学邻二氯化反应

Scheme 18 Electrocatalytic radical dichlorination of alkenes



图式 19 电化学催化烯烃的氯烷基化反应

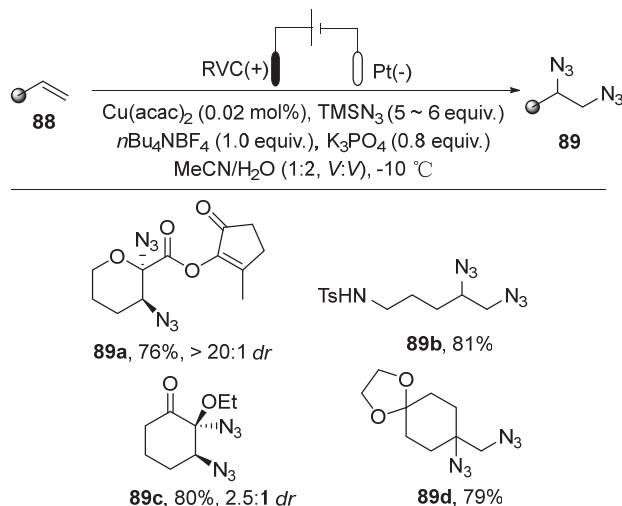
Scheme 19 Electrochemically catalyzed chloroalkylation of alkenes



图式 20 电化学介导苯乙烯衍生物的酰氧基化/三氟甲基化

Scheme 20 Electrochemically mediated acyloxylation/trifluoromethylation of styrene derivatives

富电子和中度缺电子苯乙烯 **86** 被发现是最好的底物 (Scheme 20). 2022 年, 徐海超课题组^[27]报道了电化学条件下以铜盐为氧化还原活性催化剂, 经过自由基途径实现了叠氮化钠与烯炔 **88** 的重氮化反应 (Scheme 21), 适用于 α,β -不饱和羰基化合物和单、二、三和四取代的未活化烯炔的二叠氮化 (Scheme 21).



图式 21 铜-电催化烯炔的二叠氮化

Scheme 21 Cu-electrocatalytic diazidation of alkenes

2022 年, 黄玉冰课题组^[28]通过电化学阴极还原实现了脂肪族酮 **91** 与烯炔 **90** 的区域选择性偶联 (Scheme 22). 该反应能够在温和的电解条件下形成酮基自由基, 并激活烷基烯炔, 为合成各类叔醇提供了有效的方案. 并且还通过放大实验证明了该反应的实用性. 通过对照实验证明了产物的氢源, 烯丙基芳炔的迁移异构化和内烯炔的适用性 (Scheme 22). 其可能的机理是: 在电解过程中, 阳极被消耗以提供电子并释放 Zn^{2+} . 在碳阴极的表面上, 酮获得一个电子以形成锌配位的酮基自由基 **93**. 同时积聚在正极的锌盐通过 π 键与烯丙基芳炔的碳碳双键相互作用, 导致 **94** 迁移异构化形成主要中间体 **95** (路径 a). 羰基自由基攻击中间体 **95** 形成碳自由基中间体 **96**, 随后进行阴极还原和质子化形成中间体 **97**, 然

后处理得到支链 **92**. 此外, 系统中的痕量烯丙基苯通过路径 b 转化为线性 **92'**.

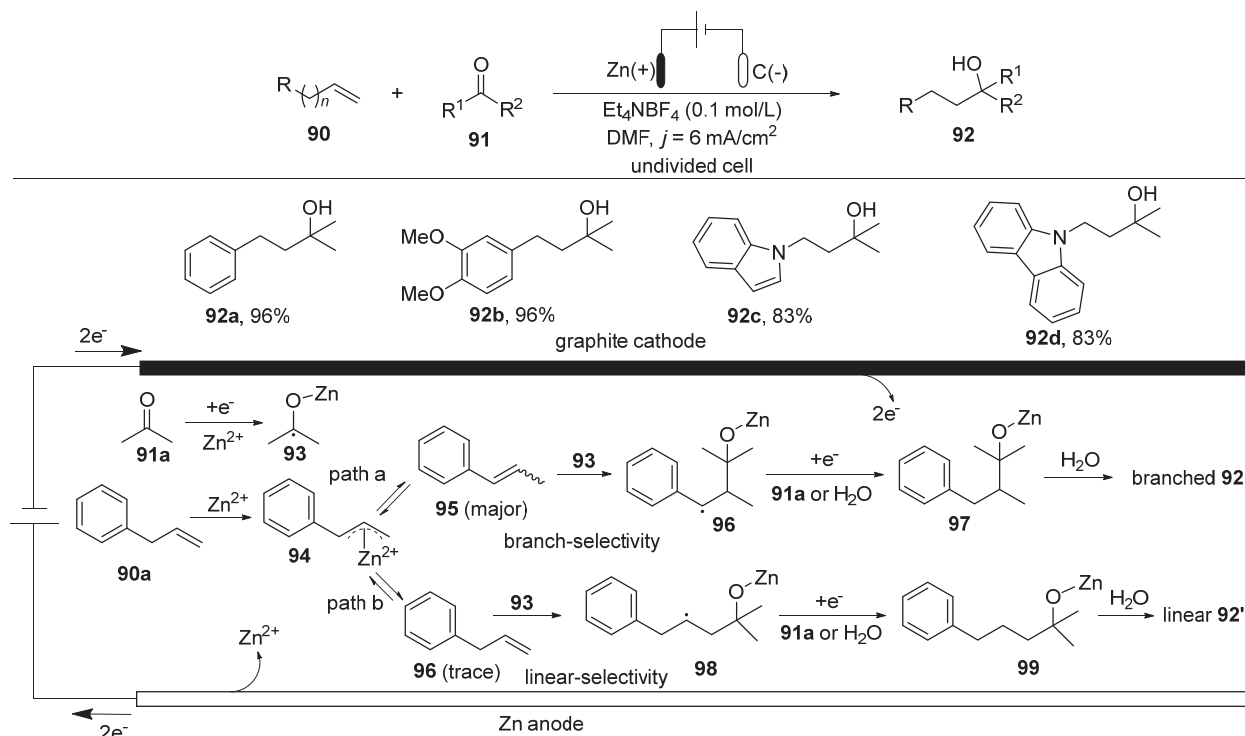
2022 年, 李漫波课题组^[29]用一种已经使用的电化学还原策略, 开发了二氰基苯 **100** 与 α,β -不饱和烯炔 **101** 的加成反应 (Scheme 23). 该合成策略的底物范围广泛, α,β -不饱和酯、腈和三取代的烯酮都能适用于该反应. 此外, 在肉桂酸酯与二氰基苯的反应中观察到良好至优异的区域选择性. 此外还通过马鞭草烯酮和醋酸妊娠双烯醇酮的直接后期功能化, 进一步证明了这种电化学方法的合成应用 (Scheme 23).

韩建林课题组^[30]报道了在电化学条件下通过烯炔 **103**、焦亚硫酸钾和醇三组分反应, 实现了烯炔双官能团化构建系列 β -烷氧基磺酸酯化合物 **104** (Scheme 24). 该反应在室温下通过焦亚硫酸钾直接阳极氧化进行, 不需要任何过渡金属催化剂, 为磺酸酯的合成提供了绿色策略 (Scheme 24).

汪清民课题组^[31]报道了一种绿色、经济、环保的电化学方案, 用于对未活化的烯炔 **105** 进行选择性的氯磺化或氯磺氧化得到 **107**. 通过对反应时间进行调控, 选择性地获得了两种产物. 这种电化学方法为以更可持续和更环保的方式制备高附加值产品创造了潜在可能性 (Scheme 25).

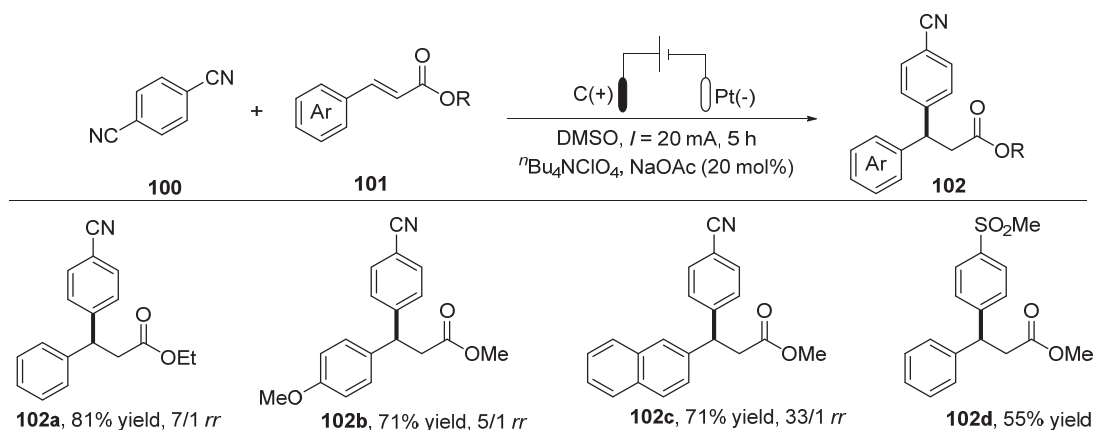
孔宪强课题组^[32]报道了一种简单烯炔 **108** 的电催化三组分酰基化和氨基酰化得到 **111** (Scheme 26). 这项工作通过将烯炔的范围扩大到包括脂肪族衍生物, 扩展了过渡金属催化的酰基酰化方法的现有范围. 卤化物、酯和杂环等官能团在这种酰基转化过程中都是可行的.

曾程初课题组^[33]报道了一种新的电催化体系, 用于富电子烯炔 **113** (如乙烯基醚、烯酰胺和烯胺) 与唑类 **112** 的分子间氢唑基化 (Scheme 27). 以中等至优异的产率、高度经济地构建了药学上重要的唑基半氨基醚和缩醛胺 **114**. 无外部氧化剂条件, 高电流效率和区域选择性, 以及由天然产物衍生烯炔的唑基化证明的出色的官能团耐受性, 是这种电催化方案的其他显著优势.



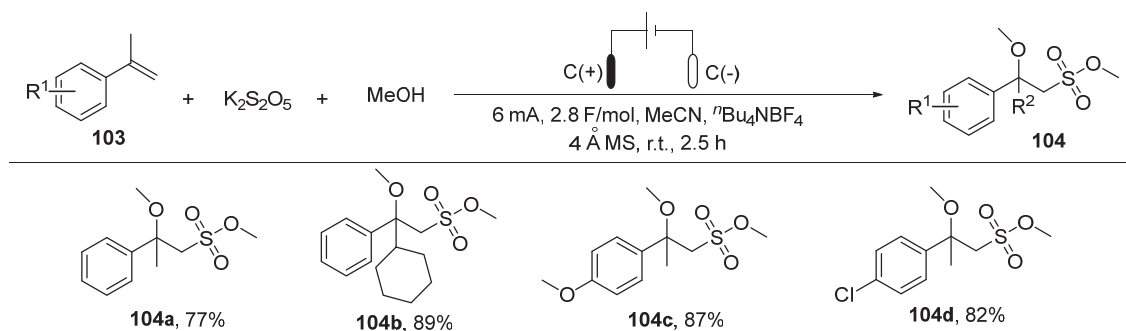
图式 22 脂肪族酮与烯烃的阴极区域选择性偶联

Scheme 22 Cathodic regioselective coupling of aliphatic ketones with alkenes



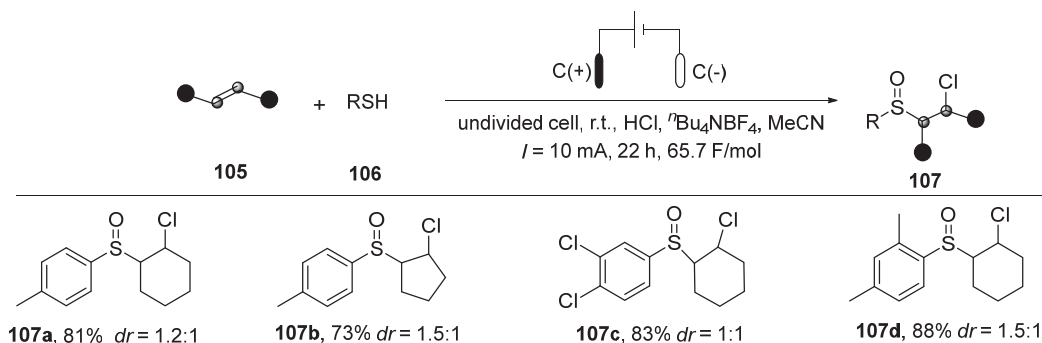
图式 23 脂肪族酮与烯烃的阴极区域选择性偶联

Scheme 23 Cathodic regioselective coupling of aliphatic ketones with alkenes



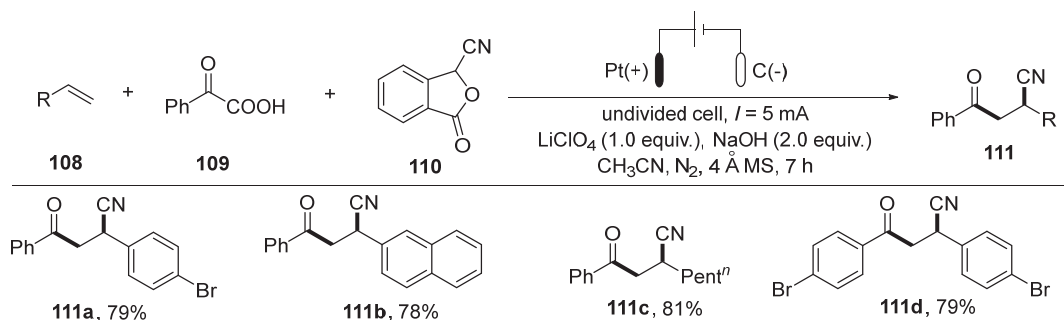
图式 24 焦亚硫酸钾与烯烃和醇的电化学多组分合成磺酸酯

Scheme 24 Electrochemical multi-component reaction of potassium metabisulfite with alkenes and alcohols enabling synthesis of sulfonate esters



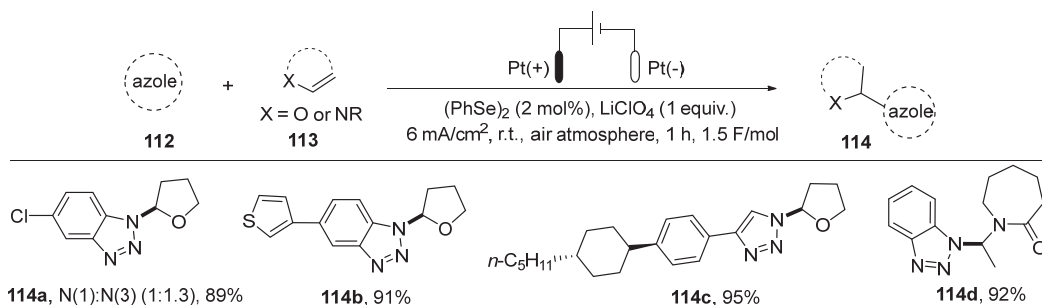
图式 25 通过选择性电化学氯硫化或氯磺化氧化对未活化烯烃进行双官能化

Scheme 25 Difunctionalization of unactivated olefins via selective electrochemical chlorosulfuration or chlorosulfoxidation



图式 26 烯烃的可扩展电催化分子间酰氧化和氨基氰化

Scheme 26 Scalable electrocatalytic intermolecular acyloxylation and aminocyanation of alkenes



图式 27 电化学有机硒催化烯烃分子间氢唑基化

Scheme 27 Electrochemical organoselenium-catalyzed intermolecular hydroazoylation of alkenes

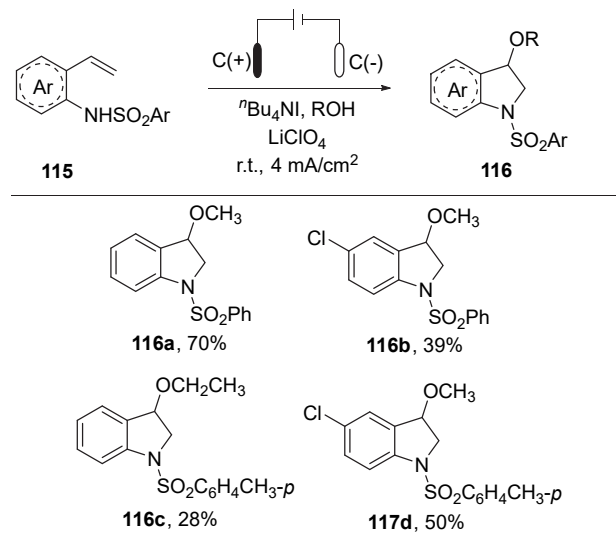
1.3.2 卤素介导的自由基中间体在烯烃上的加成

2016 年, 曾程初课题组^[34]报道了以四丁基碘化铵为氧化还原催化剂, 高氯酸锂为电解液, 在设有石墨电极的未分隔电解池中, 对 *N*-(2-乙烯基苯基)磺酰胺进行高效的氨基氧化, 合成了 3-甲氧基吡啶和 3-乙氧基吡啶 (Scheme 28). 反应适用于克级尺度来合成产物. *N*-(2-乙烯基苯基)磺酰胺的氨基氧化可能涉及烯烃的初始碘化, 随后与阴极生成的甲氧基/乙氧基进行亲核取代 (Scheme 28).

2017 年, 该课题组^[35]报道了在甲醇中用 NaN_3 和 NaI 对烯烃进行恒电流电解, 在含高氯酸锂的甲醇中分离得到马氏叠氮碘化产物 (Scheme 29). 反应从碘离子

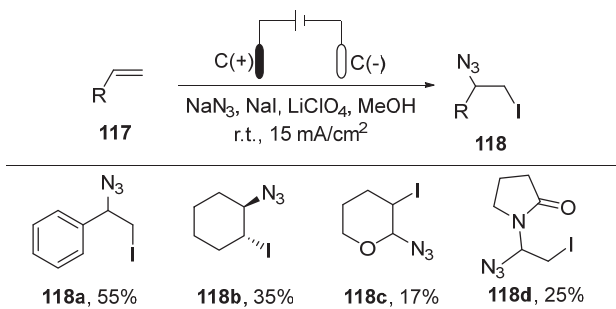
在阳极被氧化生成分子碘开始, 随后分子碘与叠氮离子进一步反应生成叠氮碘, 叠氮碘分解为碘正离子和叠氮负离子. 碘正离子与烯烃反应形成环状碘中间体, 该中间体被叠氮负离子亲核进攻生成叠氮碘化产物 118 (Scheme 29).

2019 年, Lennox 课题组^[36]报道了烯烃与碘苯和氟化氢的氧化二氟化反应, 合成了 1,2-二氟化合物 122 (Scheme 30). 在未分隔电解池中, 缺电子的烯丙基芳烃能以较好的产率获得相应的邻二氟化产物 122, 但富电子烯烃和苯胺类烯烃的反应活性较差. 为解决这一问题, 他们在分隔电解池中进行电解, 以中等至良好的产率获得了相应的产物, 成功的关键是使用分隔电解池.



图式 28 电化学介导苯乙烯衍生物的吲哚化

Scheme 28 Electrochemically mediated indolization of styrene derivatives

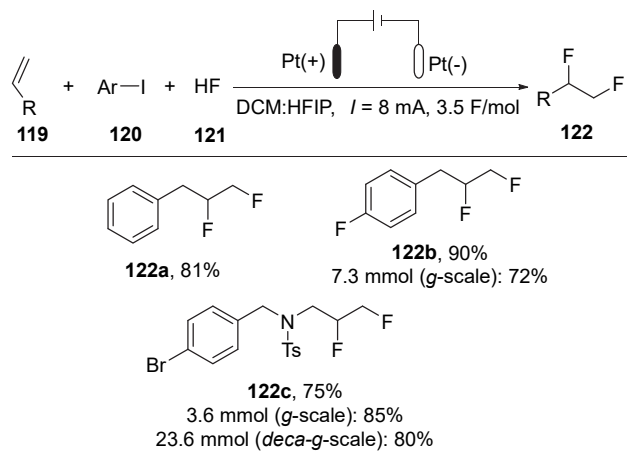


图式 29 电化学介导烯烃衍生物碘化叠氮化

Scheme 29 Electrochemically mediated iodoazide of styrene derivatives

通过先氧化碘苯生成高价碘介质, 随后停止电解再加入底物, 避免了底物先被氧化. 药物吗啡衍生物在分步电解这一策略下能顺利进行氧化二氟化反应, 以 75% 的产率获得 **122c** (Scheme 30). 虽然产率不高, 但比采用未分隔电解池进行电解要增加 2~3 倍, 高产量的克级和十克级反应证明了该工艺的实用性.

何卫民课题组^[37]系统的利用光催化反应研究了 C—S 键构建的策略, 为含硫有机化合物的合成提供了一种新的合成方法. 2020 年, 唐海涛课题组^[38]报道了以四丁基碘化铵(TBAI)为氧化还原催化剂和电解质, 在室温条件下将 α -取代乙烯叠氮化物与硫醇进行偶联反应, 合成偕双芳基硫胺和 α -苯硫酮化合物(Scheme 31). 反应条件温和且具有广泛的底物耐受性, 烯基叠氮苯环上取代基的电子性质决定产物种类. 该课题组经过机理验证提出可能的反应机理(Scheme 31): 碘负离子在阳极被氧化成碘自由基将硫醇 **124** 氧化成硫自由基 **127**, **127**



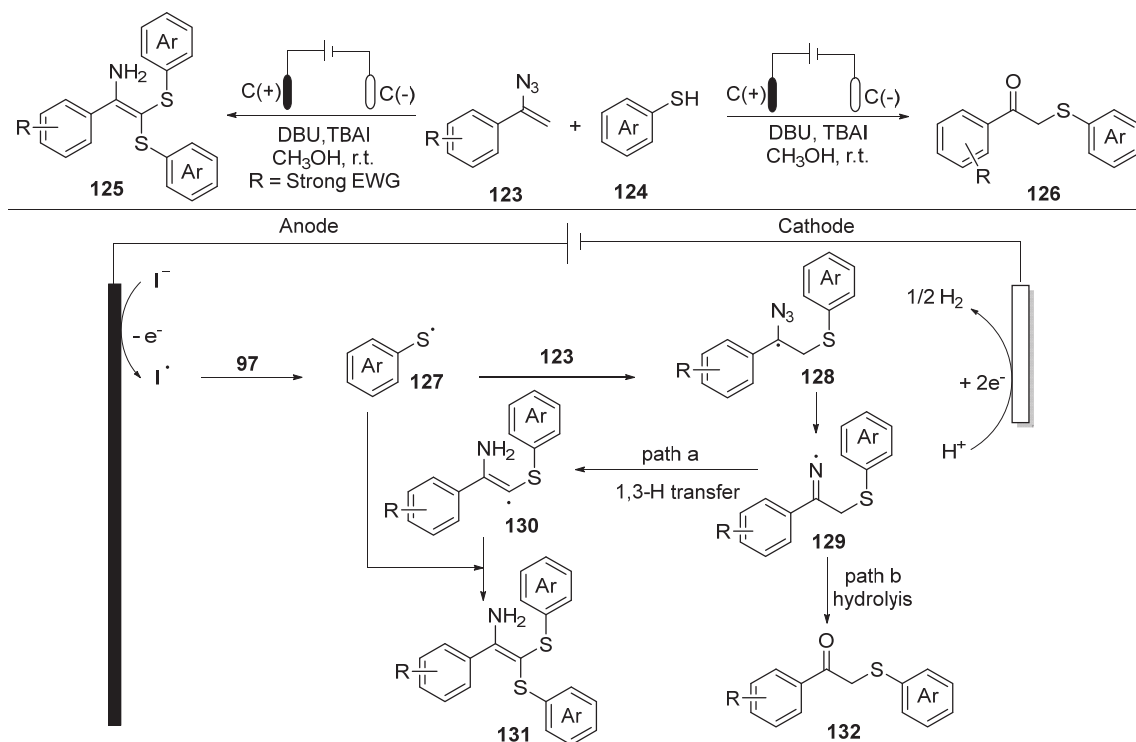
图式 30 烯烃的电化学氧化二氟化反应

Scheme 30 Electrochemical difluorination of alkenes

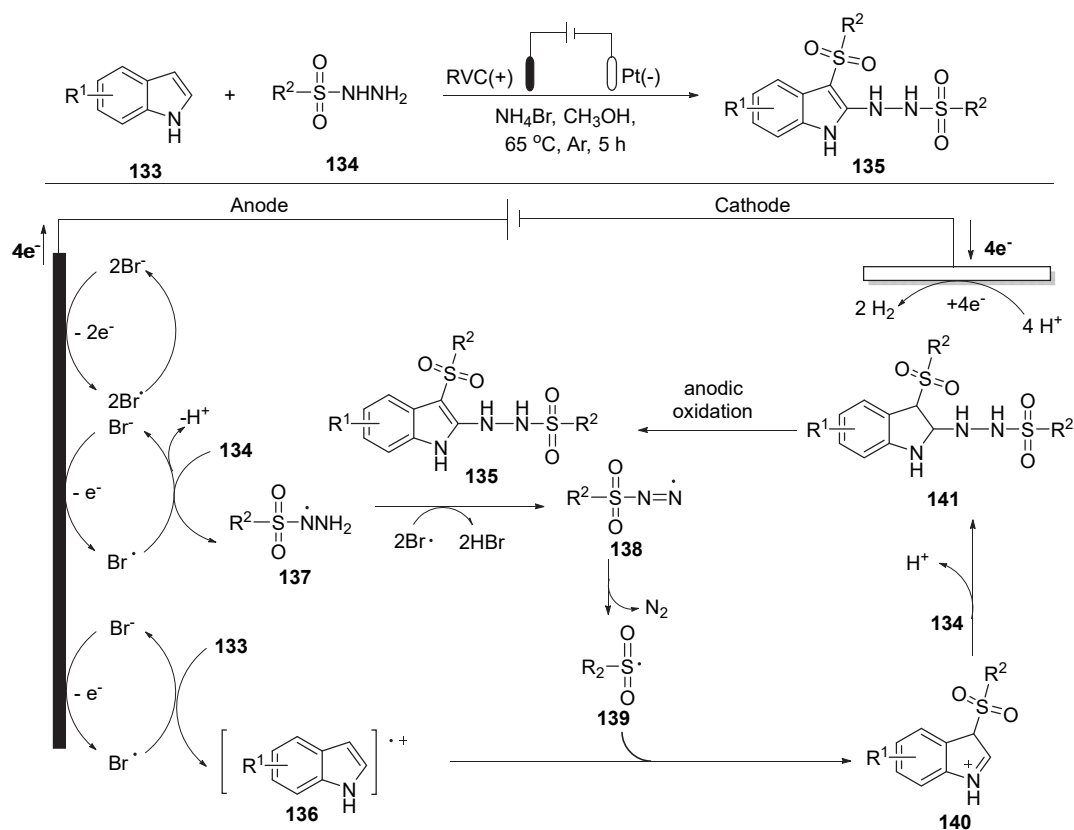
与烯烃 **123** 进行加成反应生成碳自由基中间体 **128**, 然后脱去一分子氮气形成亚胺自由基中间体 **129**. 当 R 为强吸电子基团时, **129** 发生 1,3-氢迁移并生成自由基 **130**, 并立即与另一个硫自由基结合得到目标产物 **131**, 而当 R 为非强吸电子基团时, **129** 发生水解生成 α -苯硫酮 **132**.

潘英明课题组^[39]在电化学催化合成方面做了许多杰出有意义的工作. 2019 年, 该小组^[40]报道了以溴化铵为氧化还原催化剂和电解质, 在甲醇中将吡啶与硫醇磺酰肼进行的偶联反应, 实现了吡啶的磺酰化/酰肼化 (Scheme 32). 反应物的产率受底物的影响较大, 特别是吡啶的 4 号位连有甲氧基或者 7 号位连有甲基时, 对应的目标产物 **135** 的产率较低. 该课题组经过机理验证提出可能的反应机理(Scheme 32): 溴负离子在阳极被氧化成溴自由基, 将磺酰肼 **134** 氧化成氮自由基 **137**, 通过两次消除反应生成氮自由基中间体 **138**, 然后脱去一分子氮气形成亚胺自由基中间体 **139**, 溴自由基将吡啶 **133** 氧化成中间体 **136** 后与中间体 **139** 偶联形成磺化吡啶中间体 **140**, 在另外一分子的磺酰肼 **134** 的亲核加成后, 选择性氧化得到目标产物 **135**.

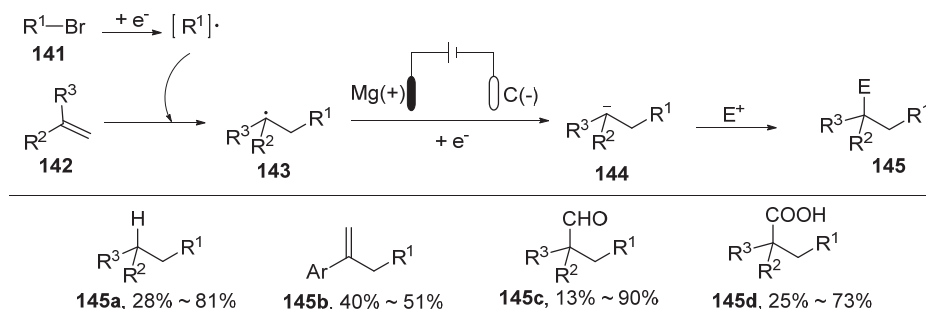
2020 年, 林松课题组^[41]通过自由基-极性交叉偶联途径实现了烯烃与烷基溴的电还原碳官能团化. 具体合成产物取决于加入的第三组分(即 *N,N*-二甲基酰胺、乙腈或二氧化碳), 反应以广泛的底物范围和较好的官能团兼容性分别合成了烷基甲酰化合物 **145c**, 氢烷基化合物 **145a** 和烷基甲酸化合物 **145d** (Scheme 33). 他们通过一系列的验证实验证明该反应的可能机理: 烷基溴 **141** 在阴极被还原生成烷基自由基, 随后与烯烃发生加成反应生成碳自由基中间体 **143**, **143** 再次被还原形成碳阴离子中间体 **144** 后与亲电试剂反应生成最终产物 **145**. 该小组将烯丙基醚化合物与烷基溴在标准条件下反应,



图式 31 电化学介导乙烯叠氮化合物合成双芳基硫胺和 α -苯硫酮化合物
Scheme 31 Electrocatalytic synthesis of gem-bisarylthio enamines and α -phenylthio ketones



图式 32 电化学激活吲哚的磺酰化、酰肼化反应
Scheme 32 Electrochemically enabled chemoselective sulfonylation and hydrazination of indoles



图式 33 电化学介导烯烃与溴代芳烃反应

Scheme 33 Electroreductive carbofunctionalization of alkenes with alkyl bromides

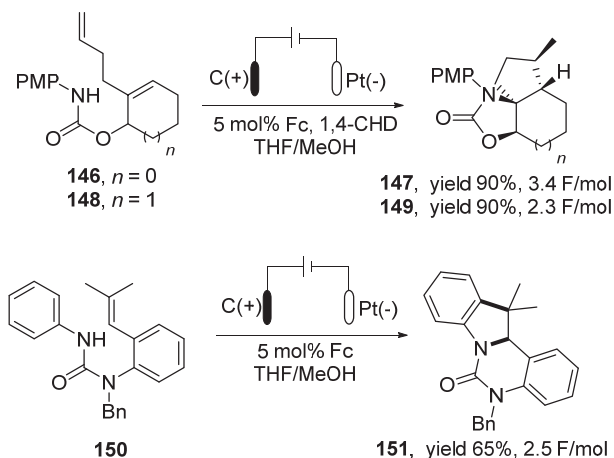
顺利合成了烯丙基烷基化合物 **145a** (Scheme 33)。

2 电化学介导不饱和烃的环化反应

近年来,发展的各种环化反应已被用于医药、农业和精细化学品的开发。一般来说,当电化学介导产生的反应活性中间体和另一组分在分子中处于合适的能量和位置时,可以通过分子内偶联或分子间偶联发生环化反应。在分子间偶联环化反应中,环化反应涉及两个单独成键或同时成键过程^[42],用于结构复杂的天然产物和生物活性化合物的合成。

2.1 烯炔双官能团分子内环化反应

徐海超课题组^[43]报道了电化学生成的氮自由基中间体可以触发串联环化反应以构建氮杂环。例如,二烯底物 **146** 或 **148** 在标准条件下反应可分别获得三环产物 **147** 和 **149** (Scheme 34)。有趣的是,在没有氢原子供体 1,4-环己二烯的存在下, **150** 在电化学条件下发生环化反应得到二氢吡啶 **151** (Scheme 34)。

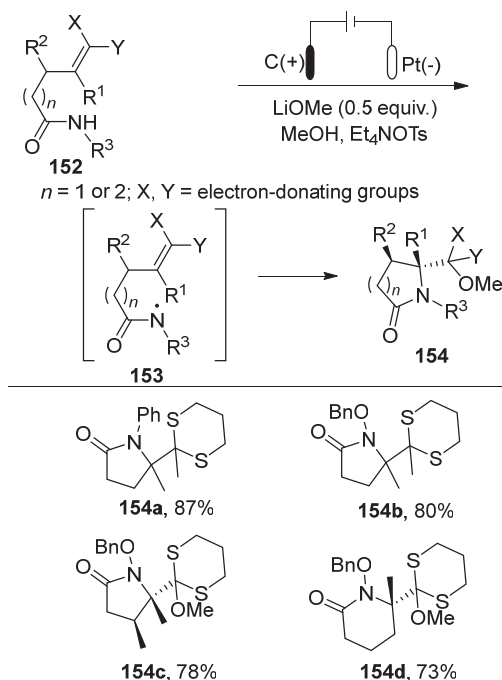


图式 34 电化学构建氮杂环

Scheme 34 Electrochemical construction of nitrogen heterocycles

Moeller 课题组^[44]发现酰胺在温和的条件下能被阳极氧化成酰胺自由基,这些酰胺自由基可以与富电子的

烯炔发生环化反应生成有生物活性结构的 γ -和 δ -内酰胺化合物 (Scheme 35)。循环伏安曲线和密度泛函理论 (DFT) 计算表明,该环化反应经历了自由基过程,反应成功与否取决于控制与自由基环化途径相竞争的自由基二聚和氢离子攫取的能量。通过选择合适的含酰胺取代基的烯炔,可以调节这些反应途径的相对能量,从而有利于环化。研究发现二硫代缩酮是该反应最有效的偶联底物 (Scheme 35)。

图式 35 电化学介导 *N*-苯基酰胺烯炔合成 γ -和 δ -内酰胺化合物Scheme 35 Electrochemically mediated synthesis of γ - and δ -lactam from *N*-phenylamide

随后,雷爱文课题组^[45]报道了电催化 *N*-芳基烯胺 **155** 分子内脱氢环化反应 (Scheme 36) 合成吡啶化合物的方法。此外,当 *N*-吡啶烯胺用作底物时还可以生成咪唑 [1,2-*a*] 吡啶化合物 **156e**。在无氧化剂的条件下,以碘化钾为电解质,不仅反应效率高,而且官能团耐受性好。

在机理上,碘化钾不仅充当电解质,而且还参与氧化环化的氧化还原过程(Scheme 36). 碘离子经过两次阳极氧化生成碘正离子中间体,然后 *N*-芳基烯胺与碘正离子反应形成氮碘中间体,氮碘键再均裂形成氮自由基中间体,随后进行分子内自由基加成、氧化和脱质子化合成吲哚化合物 **156**.

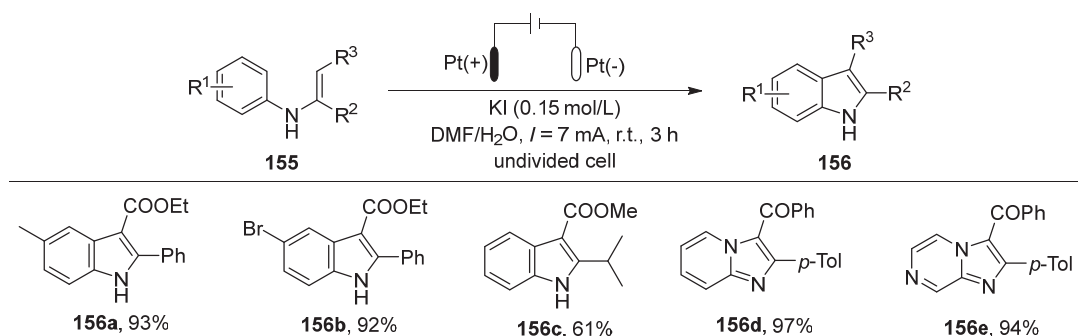
2020 年,潘英明课题组^[46]报道了电化学氧化促进丙烯酰胺与二硒化合物的串联环化反应,得到了一系列具有药理活性的硒代吲哚酮类化合物(Scheme 37). 该策略为构建碳硒键提供了一种环境友好的方法,反应产率中等至优秀,官能团兼容性较好. 该小组通过噻唑蓝比色(MTT)法检测化合物的体外抗肿瘤活性,研究表明,硒代吲哚酮类化合物 **159c** 和 **159d** 比其他吲哚酮衍生物具有更好的抗肿瘤活性(Scheme 37). 在此基础上,该课题组还继续研究了硫化物与烯基叠氮发生自由基环化级联电化学合成体外抗肿瘤活性良好的咪唑并吡啶硫化物^[47].

该课题组^[48]还发现在电化学条件下,末端烯类化合物 **160** 与硒醚化合物 **161** 发生烯烃的双官能团化反应,得到硒基取代的环醚或内酯类化合物 **162**. 该方法用铂片为阳极,网状玻璃态碳(RVC)为阴极,乙腈为溶剂,

碘化铵为电解质,室温下,在不分隔电解池中以 10 mA 的恒定电流进行反应,方法简单,具有良好的化学选择性和官能团兼容性,以中等至优良的产率得到各种环醚或内酯类化合物 **162** (Scheme 38). 在此反应过程中,改变烯醇类化合物的链长或硒醚化合物的取代基,可以以良好的产率得到相应的环状醚类化合物. 将烯醇换成烯酸时,反应也可以顺利进行并得到环状内酯化合物 (Scheme 38).

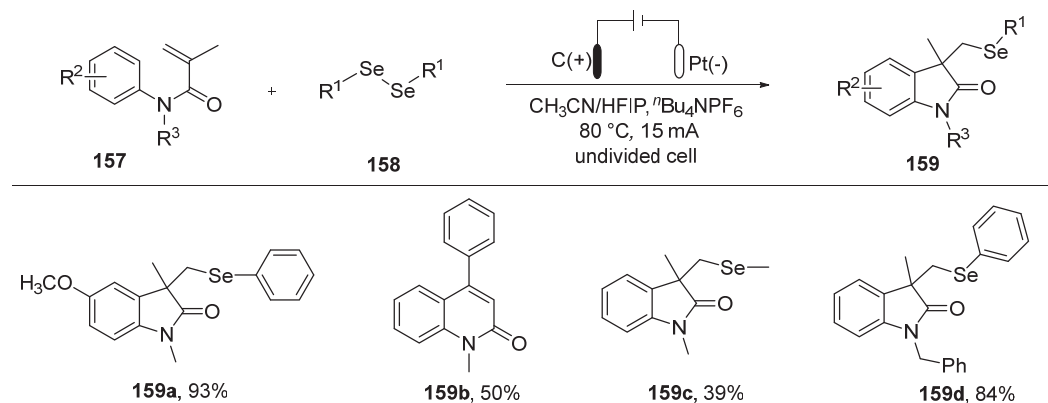
2020 年,Junior 课题组^[49]报道了含萘醌取代基的烯烃化合物,通过电化学氧化硒化/环化反应合成多种含硒萘醌类化合物的方法(Scheme 39). 该反应条件简单,目标产物的产率高且官能团兼容性好. 用这种电化学方法制备的一些含硒萘醌类化合物,表现出很好的抗癌活性和抗 *T. cruzi* 活性. 例如,化合物 **164a** 对 *T. cruzi* 的 IC₅₀ 值为 38.3 μmol/L,对 HCT-116 和 B16F10 癌细胞的 IC₅₀ 值分别为 0.95 和 0.98 μmol/L. 他们还对产物的衍生化进行了探索,当产物 **164b** 与盐酸羟胺、邻苯二胺和盐酸苯肼反应时,能够顺利得到产物 **165**, **166** 和 **167** (Scheme 39).

林松课题组^[50]对电催化剂介导的不饱和烃反应具有浓厚的兴趣. 他们基于醋酸锰为催化剂介导的烯炔三



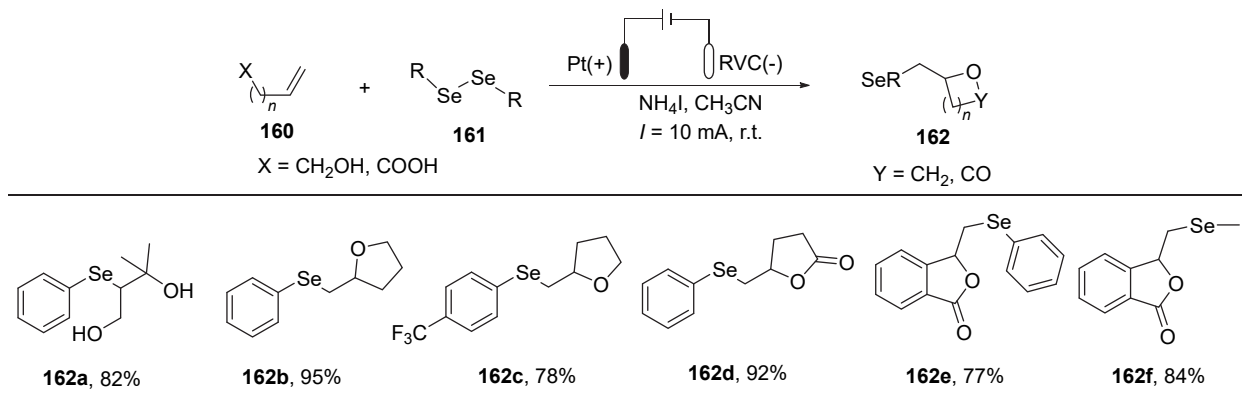
图式 36 *N*-芳基烯胺的电催化分子内脱氢环化反应

Scheme 36 Electrocatalytic intramolecular dehydrogenation cyclization of *N*-aryl enamine

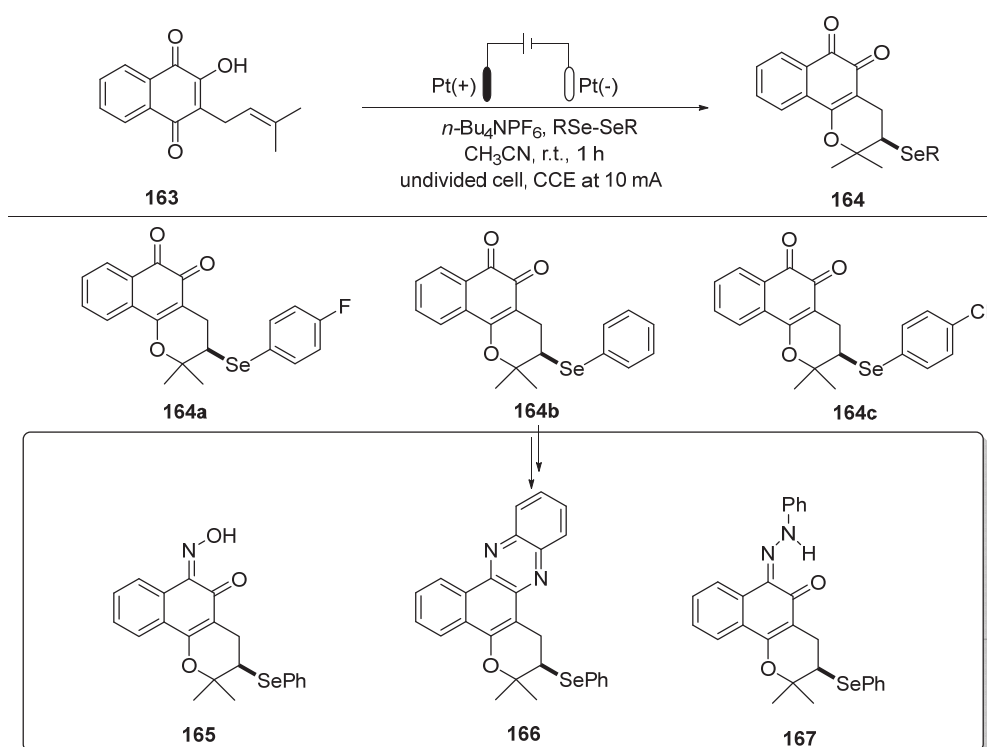


图式 37 丙烯酰胺的串联环化反应合成硒代吲哚酮类化合物

Scheme 37 Synthesis of selenoindolones by cyclization of acrylamide



图式 38 电化学介导末端烯发生双官能团硒化反应
Scheme 38 Electrochemically mediated bifunctional selenization of terminal alkenes



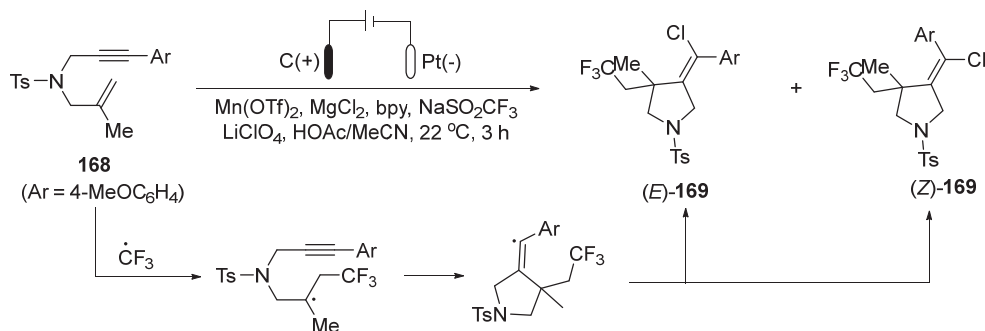
图式 39 电化学介导烯烃分子内氧化硒化/环化反应
Scheme 39 Electrochemical mediated intramolecular selenidation/cyclization of alkenes

氟氯甲基化为基础, 再次报道了锰电催化三氟甲磺酸钠和氯化镁与 1,6-烯炔化合物 **168** 的反应, 得到的主要产物为(Z)-三氟氯甲基吡咯烷衍生物(Scheme 40). 该反应通过阳极耦合电解实现, 三氟甲基自由基和氯自由基同时在阳极生成, 由氧化还原活性锰催化剂控制这些中间体与烯炔的反应, 合成具有高立体选择性的含碳碳双键的吡咯烷化合物. 此外产物的烯氯官能团为进一步的后续转化提供了可能(Scheme 40).

2020 年, 黄精美课题组^[51]报道了一种电化学条件下通过自由基串联环化合成含磺酰基苯并噁嗪的反应. 以芳基磺酰肼 **170** 与邻氨基烯炔 **171** 为底物, 实现了一

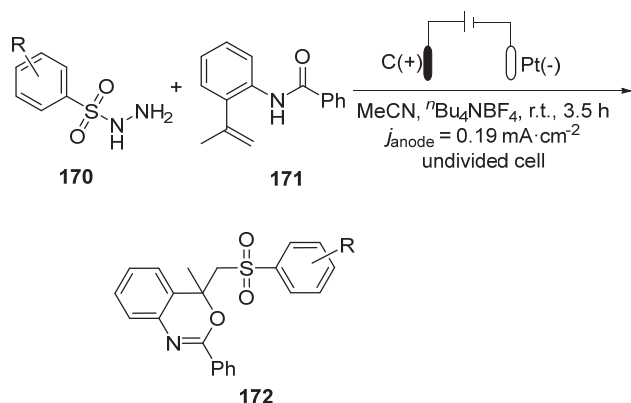
系列苯并噁嗪衍生物 **172** 的合成(Scheme 41). 该反应以石墨棒为阳极, 铂片为阴极, 以乙腈为溶剂, 四丁基氟硼酸铵为电解质, 在室温氮气保护下以恒定电流电解 3.5 h. 该反应具有底物官能团兼容性较好, 易于操作, 反应条件温和, 不需要额外添加金属催化剂和化学氧化试剂等优点(Scheme 41).

2018 年, 曾程初课题组^[52]开发了一种溴催化 *N*-芳基丙烯酰胺的电化学三氟甲基化方法(Scheme 42). 该反应在未分隔电解池中以四丁基溴化铵为电解质, 石墨为阳极和铂丝为阴极, 反应温度为 75 °C, 通过间接电解三氟甲基亚磺酸钠以产生三氟甲基自由基, 用 *N*-芳

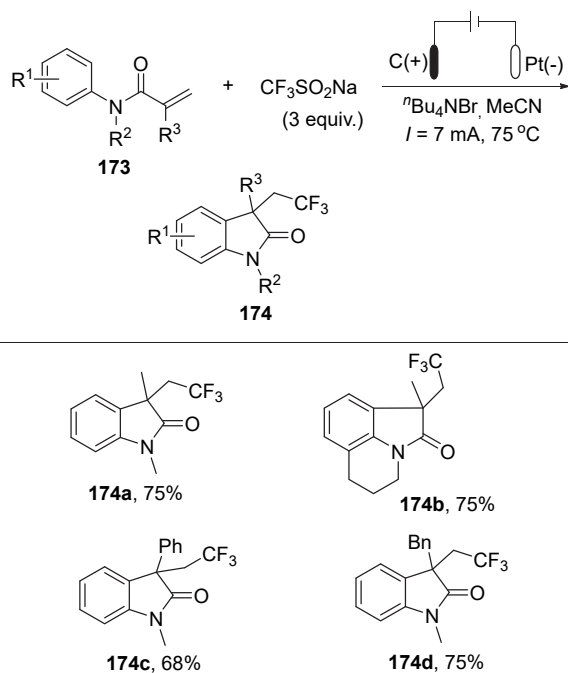


图式 40 电化学锰催化 1,6-烯炔化合物合成三氟氯甲基吡咯烷衍生物

Scheme 40 Synthesis of chlorotrifluoromethylated pyrrolidines by electrocatalytic radical ene-yne cyclization

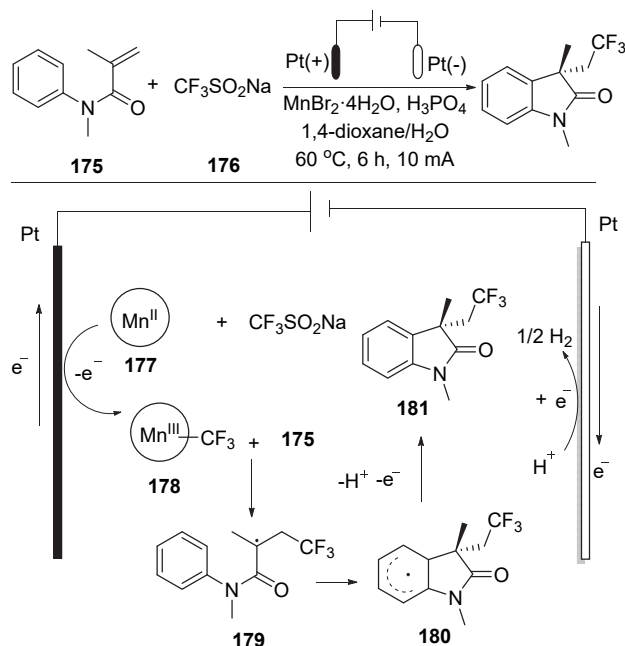


图式 41 电化学介导的邻氨基烯炔自由基串联磺酰化环化反应

Scheme 41 Electrochemically mediated tandem sulfonation cyclization of *ortho*-aminoalkene radicals图式 42 电化学介导 *N*-芳基丙烯酰胺的三氟甲基环化Scheme 42 Electrochemically mediated trifluoromethyl cyclization of *N*-arylacrylamides

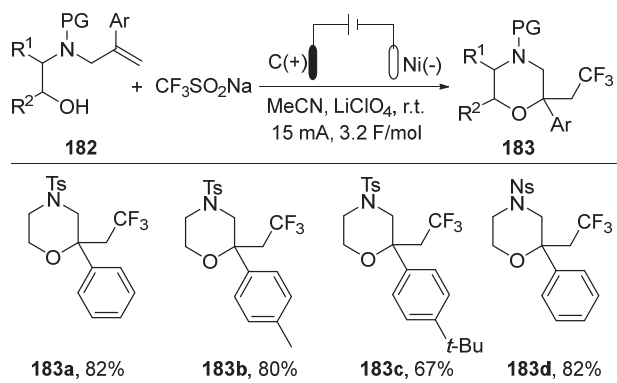
基丙烯酰胺 **173** 为底物, 经过三氟甲基化环化后, 得到吡啶酮 **174** (Scheme 42).

2019 年, 莫凡洋课题组^[53]同样开发了电化学介导的以 *N*-芳基丙烯酰胺为底物 **175** 合成吡啶酮 **176** 的方法. 该方法的不同之处是通过锰介导实现芳基丙烯酰胺的三氟甲基化/ $C(sp^2)$ -H 官能团化 (Scheme 43). 首先二价锰 **177** 在阳极氧化, 与三氟甲基磺酸钠反应生成 **178**, **178** 与底物 **175** 反应生成 **179**, 随后 **179** 环化生成 **180**, 最后 **180** 在阳极或被三价锰氧化生成产物 **181** (Scheme 43).

图式 43 电化学介导芳基丙烯酰胺三氟甲基化/ $C(sp^2)$ -H 官能团化Scheme 43 Electrochemically mediated trifluoromethylation/ $C(sp^2)$ -H functionalization of arylacrylamides

吗啉作为药物核心骨架, 广泛存在于药物和农用化学品中, 是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药品中最常见的 25 种氮杂环之一. Masson 课题组^[54]开发了一种电化学介导的烯醇 **182** 三氟甲基化合成吗啉衍生物

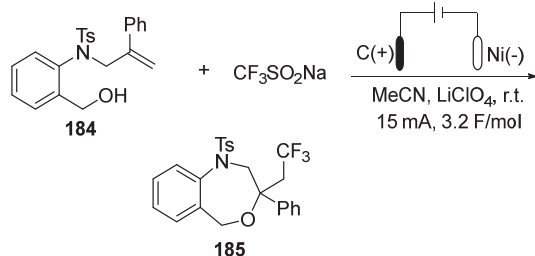
183 的方法. 该方法反应条件温和(Scheme 44), 选用廉价且易于处理的三氟甲基磺酸钠试剂作为三氟甲基化试剂, 在恒电流条件及未分隔电解池中, 以中等到良好的产率获得了各种取代的吗啉衍生物(Scheme 44). 值得注意的是, 该方法只适用于芳香族烯烃的转化, 而当使用烷基烯烃为底物进行反应时, 未得到相应的吗啉产物.



图式 44 电化学介导烯醇三氟甲基化合成吗啉衍生物

Scheme 44 Electrochemically mediated enol trifluoromethylation to synthesize morpholine derivatives

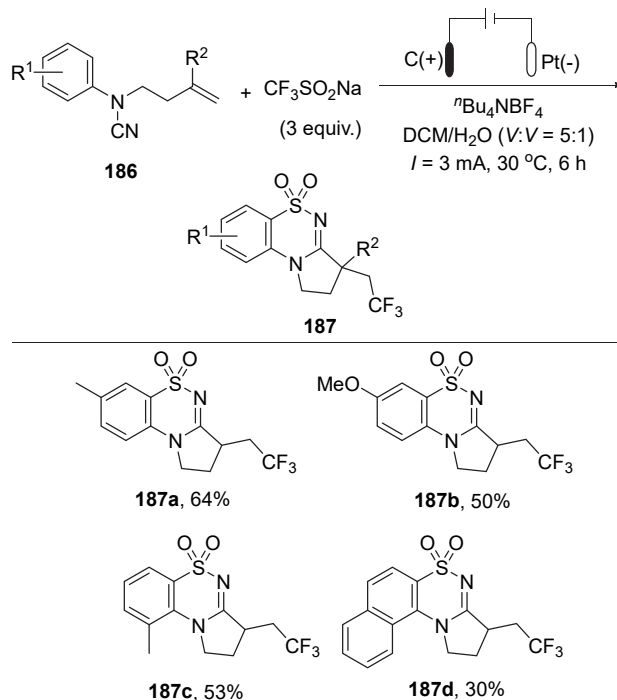
该课题组通过研究表明, 化合物 **184** 通过三氟甲基化环化反应可一步合成化合物 **185** (Scheme 45). 化合物 **185** 是一类重要的七元杂环, 具有广泛的生物学特性, 存在于众多药物中.



图式 45 电化学介导烯醇三氟甲基化环化反应合成七元杂环
Scheme 45 Electrochemically mediated enol trifluoromethylation cyclization to synthesize seven-membered heterocycles

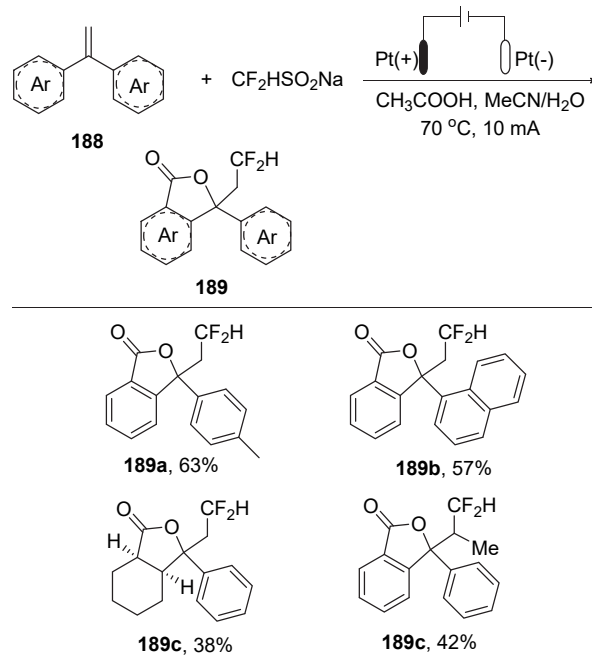
寮渭巍课题组^[55]报道了电化学串联三氟甲基化环化反应(Scheme 46), 该反应通过三氟甲基磺酸钠在阳极氧化生成三氟甲基自由基和二氧化硫, 同时实现了 *N*-氰胺烯炔 **186** 三氟甲基化和二氧化硫的插入, 有效地构建了各种三氟甲基化环状 *N*-磺酰亚胺 **187** (Scheme 46).

张胜课题组^[56]报道了电化学二氟甲基化引发烯炔内酯化的反应(Scheme 47). 二氟甲烷亚磺酸钠与烯炔 **188** 在铂电极的未分隔电解池中, 在乙腈和水为混合溶剂下合成了二氟甲基内酯 **189**. 实验发现, 乙酸作为添



图式 46 电化学介导 *N*-氰胺烯炔三氟甲基化环化

Scheme 46 Electrochemically mediated cyclization of *N*-cyanoalkene trifluoromethylation



图式 47 电化学介导二苯基烯炔三氟甲基化环化

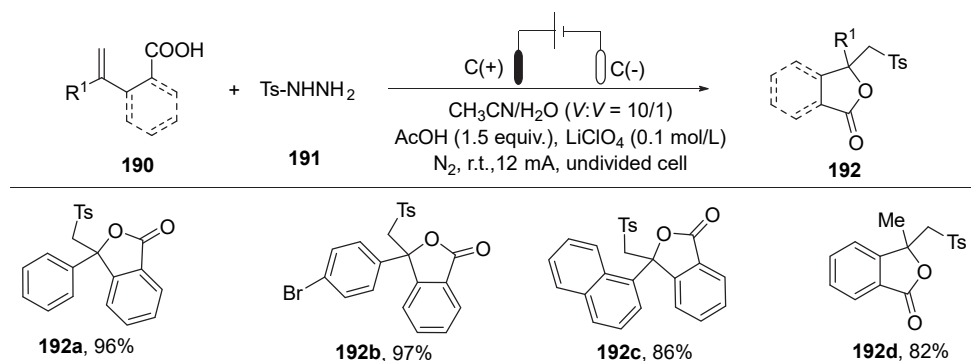
Scheme 47 Electrochemically mediated difluoromethylation cyclization of diphenylalkenes

加剂在电化学转化过程中起着至关重要的作用. 三氟甲磺酸钠作为三氟甲基化试剂时, 也能顺利得到一系列含三氟甲基的内酯(Scheme 47).

陈志敏课题组^[57]报道了以三氟甲磺酸钠或芳基磺酸钠盐作为自由基前体,对烯丙醇进行三氟甲基/磺酰基半频哪醇的电化学重排反应,以中等至优良的产率得到各种 β -三氟甲基和磺化酮。反应在以高氯酸锂为电解质,乙腈和水为混合溶剂的未分隔电解池中进行。苯磺酸钠或三氟甲磺酸钠在阳极被氧化生成相应的自由基,随后与烯烃加成形成碳自由基中间体。其再次被阳极氧化形成含 β -碳正离子的醇,接着进行半频哪醇重排并去质子化得到目标产物。

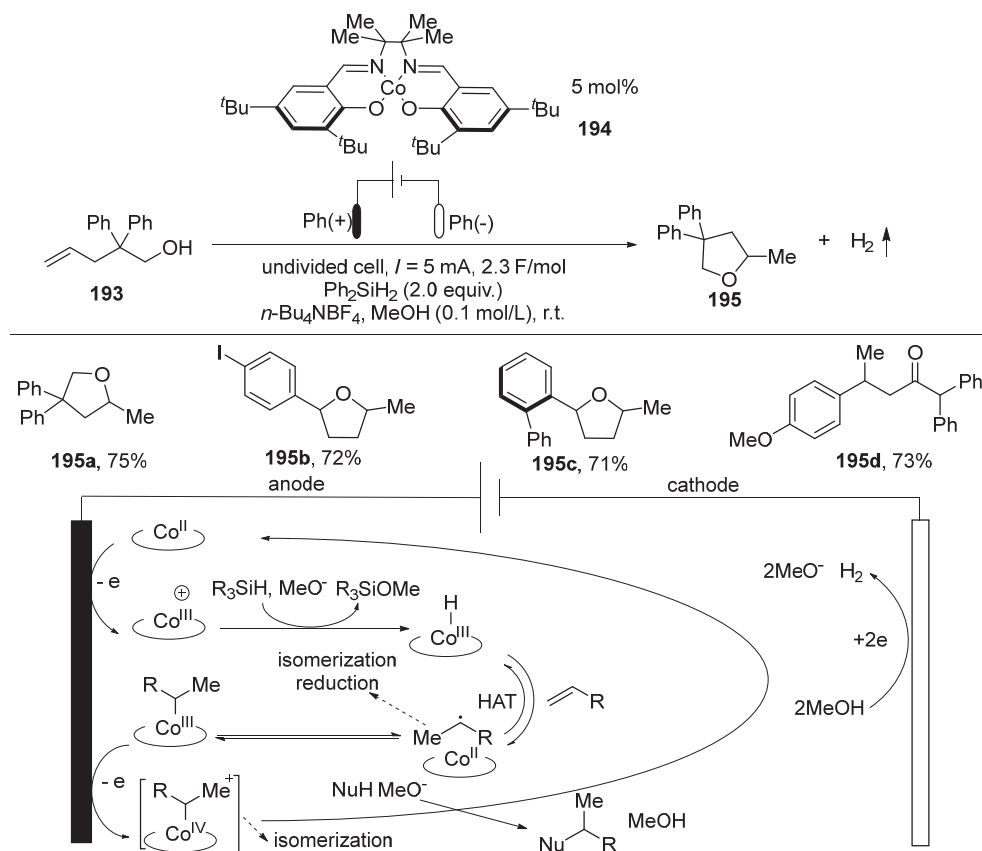
2022 年,陈前进课题组^[58]开发了一种烯炔类芳基羧酸化合物 **190** 和磺酰肼 **191** 的电化学级联磺酰化和内酯化反应(Scheme 48)。这种电化学磺酰基内酯化避免使用有毒金属催化剂或化学计量氧化剂,该反应以乙腈和水为混合溶剂,在不分隔的电解池中使用碳棒为电极,在室温条件下进行,获得了具有广泛和优异底物耐受性的目标产物磺酰邻苯二甲酸酯 **192** (Scheme 48)。

2022 年,朱戎课题组^[59]开发了一种 Co 催化电化学烯炔官能化反应(Scheme 49)。在无外源氧化剂下,通过



图式 48 电化学磺酰化诱导的烯炔内酯化: 磺酰邻苯二甲酸酯的合成

Scheme 48 Electrochemical sulfonation-induced lactonization of alkenes: synthesis of sulfonyl phthalides



图式 49 钴循环电催化烯炔的氧化加氢功能化反应

Scheme 49 Electrocatalytic oxidative hydrofunctionalization reactions of alkenes via Co-cycle

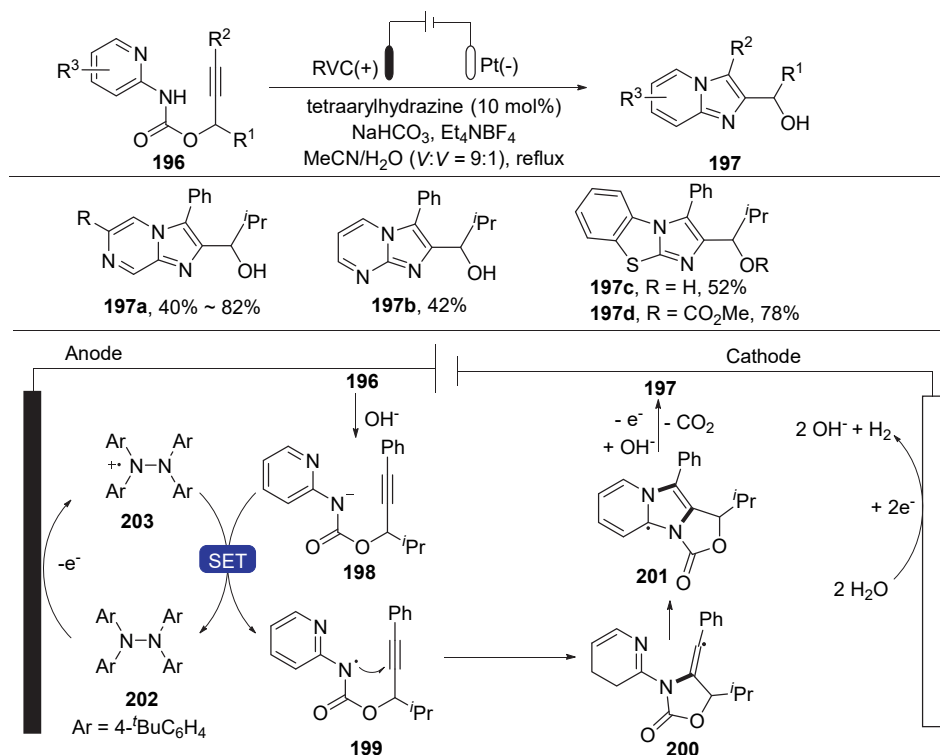
电驱动实现了一组通过氢原子转移的氧化氢化官能化反应, 实现了烯醇化合物 **193** 的加氢烷氧基化、加氢酰氧基化、加氢芳基化、半频哪醇重排和脱烯丙基化 **195** (Scheme 49).

2.2 炔烃双官能团分子内环化反应

徐海超课题组在电化学介导炔烃双官能团分子内环化反应方面有比较系统深入的研究. 该小组报道了以二茂铁作为氧化还原催化剂, 不仅可以将脲二炔化合物进行电化学环化反应合成含氮多环芳烃化合物^[60], 还可以将二氟亚甲磺酰氯和氨基叔丁氧羰基亚胺经一步反应制备氟化二苯并氮杂七元环^[61]. 2018 年, 该课题组^[62]采用四芳基胍作为催化剂, 通过内炔杂芳胺的区域特异性电化学[3+2]环化反应, 合成了各种咪唑并 *N*-杂芳香化合物(Scheme 50). 反应不仅具有广泛的底物

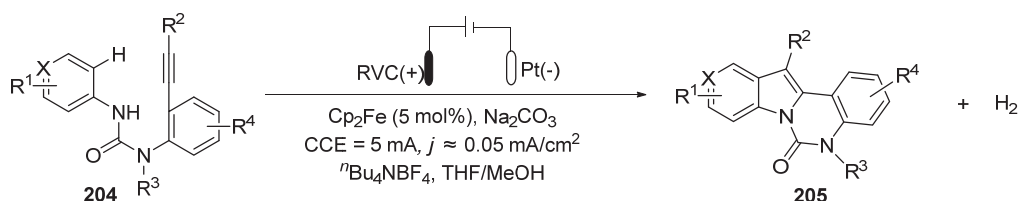
范围, 还合成了具有重要药用价值的咪唑[2,1-*b*]苯并噻唑化合物 **197c** 和 **197d**. 最新研究表明: 咪唑[2,1-*b*]苯并噻唑在抗细菌、抗癌、抗惊厥、消炎、抗阿尔茨海默病等多个方面具有较好的生物活性. 该课题组提出了[3+2]环化反应的机理(Scheme 50), 首先四芳基胍 **202** 在阳极被氧化生成稳定的自由基阳离子中间体 **203**, 然后 **198** 通过单电子转移形成氮自由基 **199**, 并发生五元环化反应生成乙烯基自由基 **200**, 再与吡啶氮原子发生区域选择性反应生成碳自由基中间体 **201**, 最后进行单电子氧化、水解和脱羧, 形成咪唑吡啶产物 **197**.

该课题组近年来基于电化学策略构筑咪唑骨架进行了一系列的研究(Schemes 51, 52). 2016 年, 该课题组^[63]报道了一种炔胺 **204** 的电化学分子内 C—H/N—H 官能化合成多取代咪唑衍生物 **205** 的方法(Scheme 51).



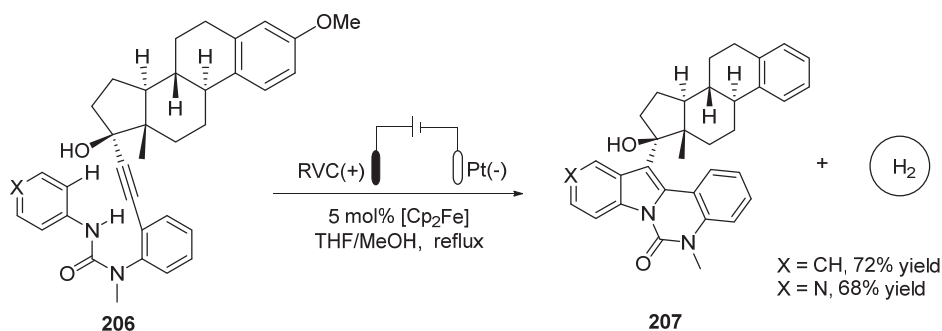
图式 50 电化学杂芳胺内炔[3+2]环化合成咪唑并 *N*-杂芳香化合物

Scheme 50 Electrochemically enabled synthesis of imidazo-fused *N*-Heteroaromatic compounds through (3+2) annulation reaction of heteroaryl amines with intramolecular alkynes



图式 51 电化学介导 C—H/N—H 官能团化合成(氮杂)咪唑

Scheme 51 Electrochemically mediated C—H/N—H functionalization synthesis of (aza)indole



图式 52 电化学条件下的乙炔基雌二醇衍生物的修饰

Scheme 52 Modification of ethinylestradiol derivatives under electrochemical conditions

反应采用二茂铁为氧化还原介质, 可以兼容仲胺、羟基、呋喃、手性 Boc 氨基酯和二肽等官能团(Scheme 52).

许多药物, 包括氟哌利多、匹莫齐特、多潘立酮和氯唑沙宗, 都含有苯并咪唑酮或苯并噁唑酮骨架. 该课题组^[64]报道了一种通过脱氢偶联环化构建苯并咪唑酮和苯并噁唑酮衍生物 **209** 的方法(Scheme 53). 该方法使用 **208** 作为底物, 经过双环化/脱氢偶联反应, 一步得到 **209**, 无需使用过渡金属催化剂和氧化剂, 具有良好的官能团耐受性.

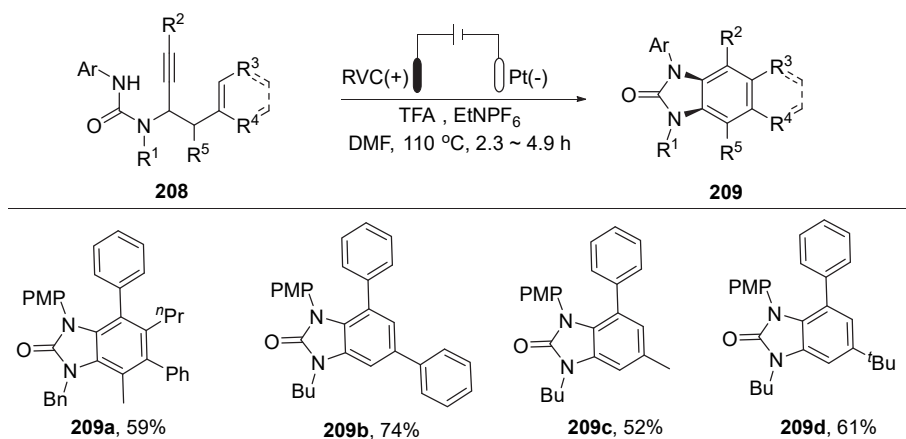
该方法可应用于 10 g 级规模的反应(Scheme 54), 如以 10.4 g 底物 **210** 成功合成 5.9 g 苯并咪唑酮 **211**(产率 57%). 此外, **211** 还可以转化为其它化合物. 例如, 可以通过化学选择性去除其氮上的苄基, 然后与三氯氧磷反应转化为氯苯并咪唑 **212**; **211** 的五取代苯环上剩余的氢原子可以被溴或碘取代, 分别生成 **213** 和 **214**; **211** 烷基链上的苄基氧可以被脱保护生成 **215a**, 或转化为乙酰氧基生成 **215b**, 转化为氯基团生成 **215c** (Scheme 54).

2020 年, 该课题组^[65]还报道了 TEMPO 介导炔酰胺类化合物的分子内环化反应, 实现了噁唑-2-酮和咪唑-2-酮类化合物的电化学合成. 以 RVC 为阳极, 铂片

为阴极, TEMPO 为添加剂, 四丁基四氟硼酸铵为电解质, 三氟乙酸钠为碱, 乙腈和水为混合溶剂, 恒定电流为 5 mA 的不分隔电解池中室温下进行电解, 以中等至优良的产率得到噁唑-2-酮类产物; 以碳酸钾为碱, 恒定电流为 10 mA 进行电解, 则得到咪唑-2-酮类化合物. 该反应具有良好的官能团耐受性, 反应条件温和, 且依赖于 TEMPO 的双重功能, 即作为氧化还原介质生成酰胺基自由基和作为氧原子供体.

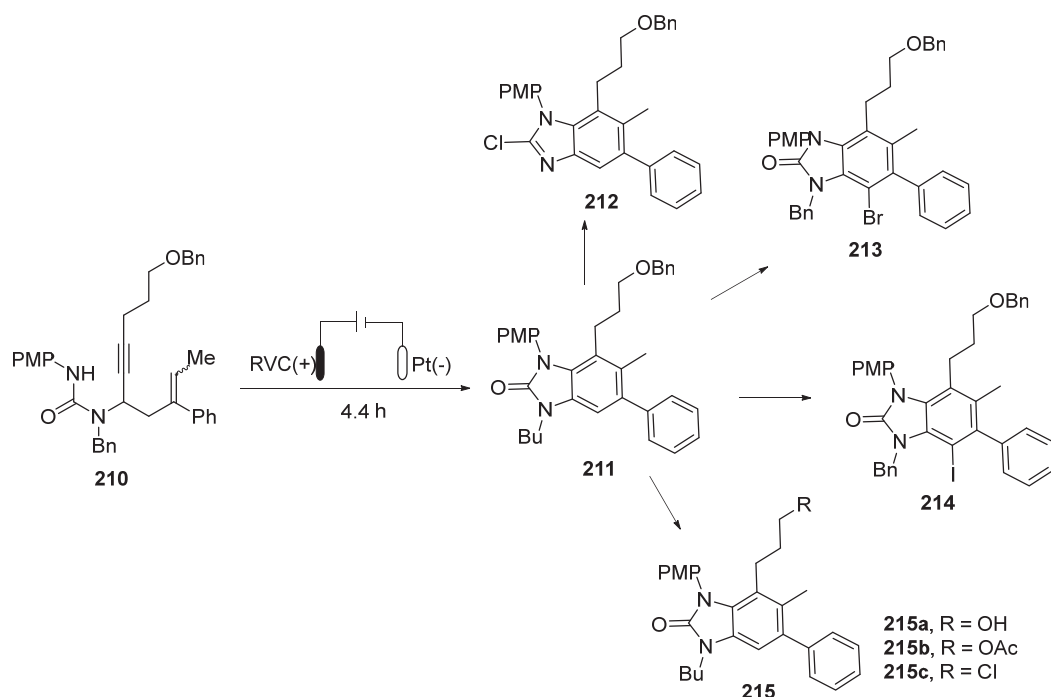
2017 年, 雷爱文课题组^[66]利用自由基串联环化策略, 开发了炔酮或烯酮与亚磺酸的电化学氧化芳基磺酰化反应, 合成了一系列具有重要生物学意义的磺化茚酮化合物(Scheme 55). 该串联反应由炔烃磺酰化、碳环化、脱芳构化和氧化过程组成, 官能团兼容性好, 底物来源广泛且易得. 值得注意的是, 该反应能以较高的反应效率进行放大, 有较好的工业化应用前景(Scheme 55).

2021 年, 潘英明课题组^[67]报道了一种以邻硝基苯乙炔为原料制备 2,1-苯并噁唑化合物的电化学合成方法(Scheme 56). 与传统的硝基电化学还原为亚硝基不同, 在该反应中, 硝基直接与二苯基二硒醚中的硒阳离子



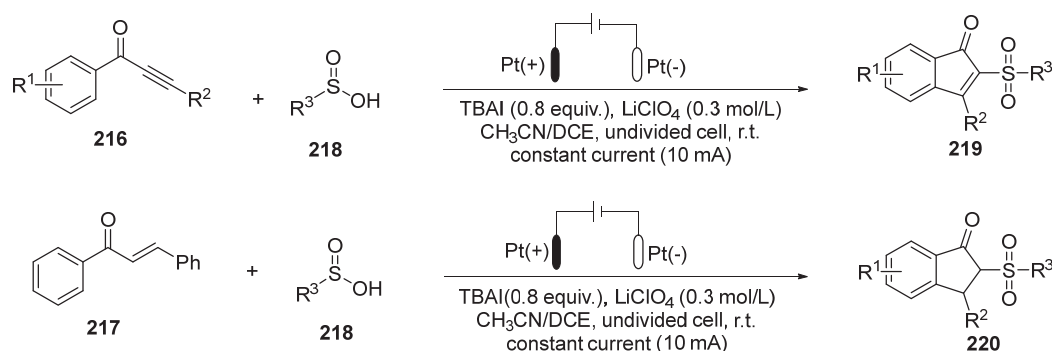
图式 53 电化学合成苯并噁唑酮衍生物

Scheme 53 Electrochemical synthesis of benzoxazolone derivatives



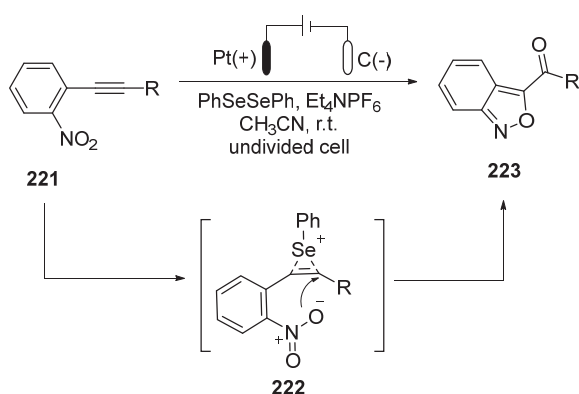
图式 54 电化学合成苯并噁唑酮及其后续转化

Scheme 54 Electrochemical synthesis of benzoxazolones and their subsequent transformations



图式 55 炔酮和烯酮与亚磺酸电化学串联环化合成磺化茚酮化合物

Scheme 55 Electrooxidative tandem cyclization of activated alkynes with sulfinic acids to sulfonated indenones

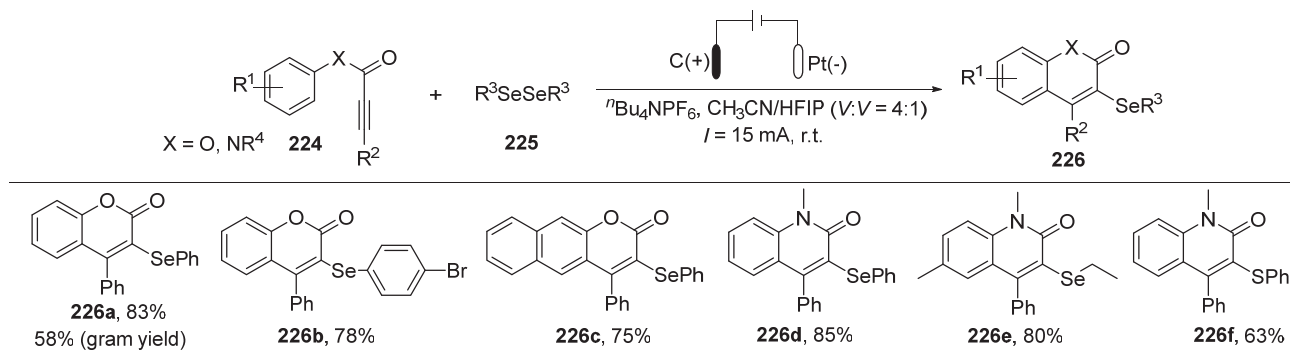


图式 56 邻硝基苯乙炔电化学合成 2,1-苯并噁唑化合物

Scheme 56 Electrochemically enabled synthesis of 2,1-benzoxazoles from *o*-nitrophenylacetylenes

活化的炔烃发生环化反应(Scheme 56), 最终生成苯并噁唑化合物 223.

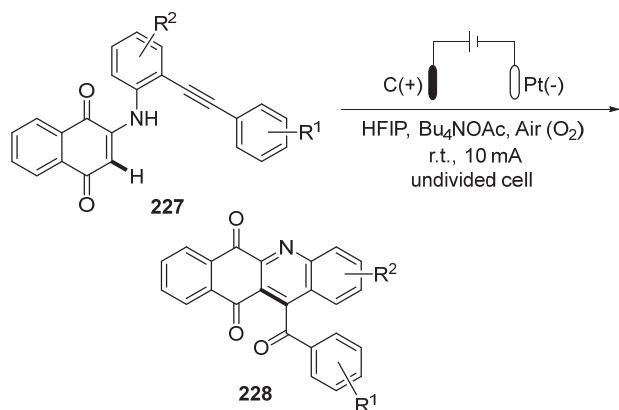
2019 年, 郭凯课题组^[68]发现炔烃类化合物(炔酸盐或炔酰胺) 224 可以与硒醚化合物 225 发生电化学环化反应, 得到硒基取代的香豆素或喹啉酮类化合物 226 (Scheme 57). 该反应以石墨碳为阳极, 铂片为阴极, 乙腈和六氟异丙醇以 4 : 1 的比例为混合溶剂, 四丁基六氟磷酸铵为电解质, 在室温下恒定电流为 15 mA 的不分隔电解池中进行反应, 得到多种环化产物 226. 该反应无需金属和氧化剂的参与, 具有良好的底物适应性, 不仅适用于各种硒醚类底物, 硫醚类底物也能顺利进行, 得到硫化产物 191f. 此外, 该反应具有工业实用性, 能以 58% 的产率得到克级反应产物 226a (Scheme 57).



图式 57 电化学介导炔烃发生自由基串联环化反应

Scheme 57 Electrochemically mediated radical tandem cyclization of alkynes

2022 年, 该课题组^[69]在无催化剂的条件下, 将 1,6-烯炔类化合物在室温下通过电化学氧化-分子内环加成形成含氮杂环化合物 **228** (Scheme 58). 反应条件温和, 官能团普适性较广.



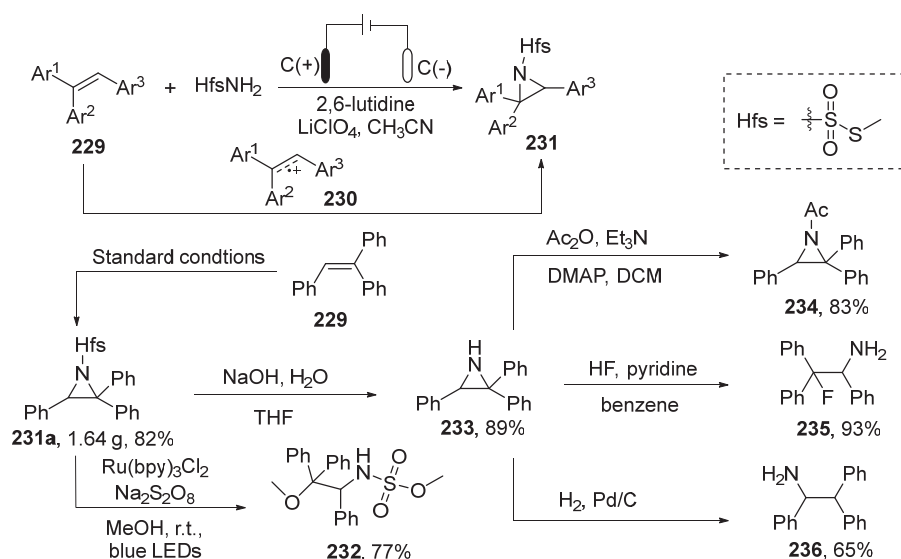
图式 58 电化学介导 1,6-烯炔氧化-环加成合成含氮杂环化合物

Scheme 58 Electrosynthesis of azaheterocycles through anodic oxidation cyclization of 1,6-enynes

2.3 烯炔双官能团分子间环化反应

程旭课题组^[70]开发了一种以氨基磺酸甲酯为氮源与多取代烯炔合成氮丙啶化合物的电化学方法 (Scheme 59). 三芳基取代烯炔和多取代苯乙烯作为底物时都能兼容, 该课题组提出了一个涉及碳阳离子中间体的反应途径, 通过两步电子转移和氨基磺酸甲酯的亲核反应形成两个碳氮键. 他们还研究了反应的实用性和适用性, 将 1,1,2-三苯基烯炔 **229** 与氨基磺酸盐进行克级反应, 能以良好的产率获得相应产物 **231a**, **231a** 在可见光诱导下以甲醇为亲核试剂进行开环反应, 得到化合物 **233**. 此外 **231a** 在 NaOH 作用下易水解成氨基酸氮丙啶化合物 **232**. **233** 与氟化氢吡啶络合物反应得到含氟化合物 **235**. **233** 经氢气还原得到胺化合物 **236**. 氮丙啶化合物 **233** 的氨基可以用醋酸酐保护得到化合物 **234** (Scheme 59).

2018 年, 徐海超课题组^[71]报道了三芳胺催化烯炔与 1,2-或 1,3-二醇化合物的电化学脱氢环化反应, 合成



图式 59 电化学介导三芳基取代烯炔与氨基磺酸甲酯合成氮丙啶化合物

Scheme 59 Electrochemically mediated synthesis of aziridine from triaryl-substituted alkenes and sulfamate

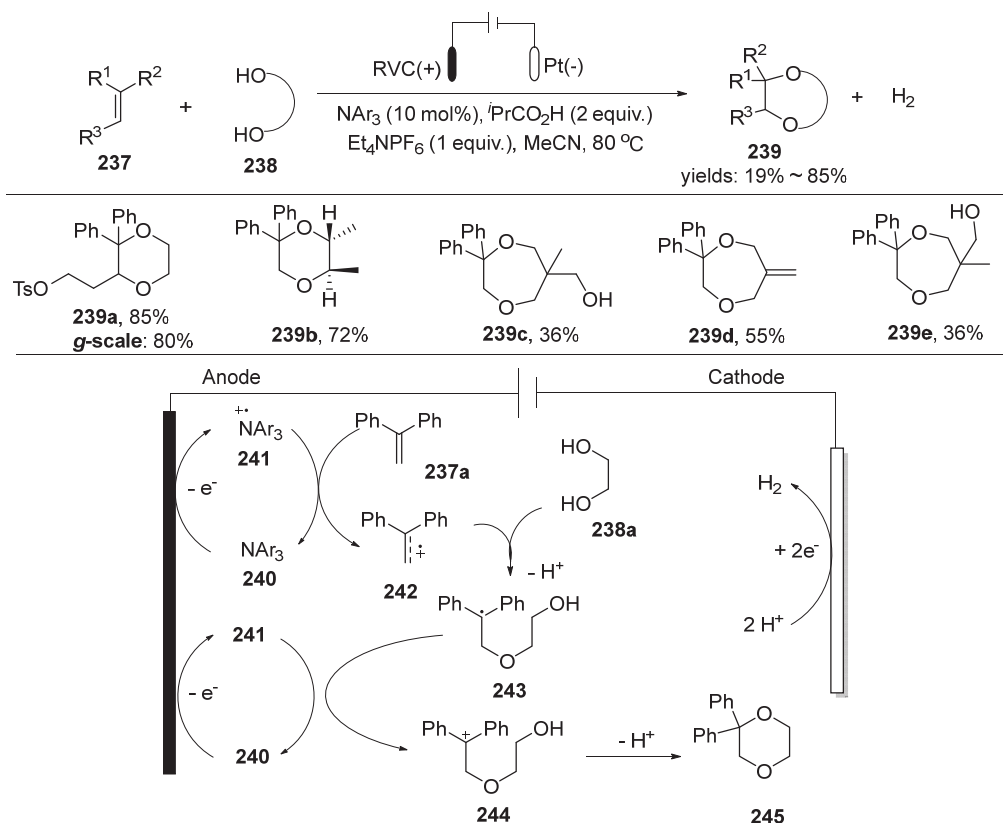
1,4-二噁烷或 1,4-二氧庚烷衍生物(Scheme 60). 该反应能兼容多种官能团, 并对二取代和三取代烯烃表现出良好的耐受性, 易合成具有四取代碳中心的氧杂环化合物. 该课题组还探索了反应的实用性, 将 1,1-二苯基-4-对甲苯磺酸基丁烯与 1,2-二醇化合物进行克级反应, 能以 80% 的产率获得相应产物 **239a** (2.5 g). 将阳极电极体积扩大增大电流, 反应能以更快的速率进行并获得相应的目标产物. 该课题组提出反应可能的机理(Scheme 60): 首先三芳胺 **240** 催化剂在阳极被氧化成自由基阳离子 **241**, 其与烯烃底物 **237a** 进行单电子转移, 烯烃被氧化成相应的自由基阳离子 **242**, 乙二醇 **238a** 对 **242** 进行亲核反应并脱质子产生碳中心自由基 **243**, 然后再次被氧化得到碳正离子中间体 **244**, 最后进行环化反应生成 1,4-二噁烷产物 **245**.

众所周知, 乙烯或乙炔与氧气的混合物易引起爆炸. 因此将乙烯或乙炔作为底物应用于氧化交叉偶联反应是一个很大的挑战. 2018 年, 雷爱文课题组^[72]报道了乙烯/乙炔与芳基/乙烯基酰胺的电化学环化反应, 合成了异噻啉酮类衍生物 **247** 或 **248**. 该课题组提出反应可能的机理(Scheme 61): 首先, 二价钴催化剂与芳基/乙烯基酰胺 **246** 络合形成双齿氮配位钴配合物 **249**, 接着配合物 **249** 在阳极直接被氧化成三价钴络合物 **250**, 并

发生分子内碳氢活化生成环状三价钴络合物 **251**. 然后乙烯插入三价钴中形成中间体 **252**, 随后进行还原消除反应得到最终产物 **247**.

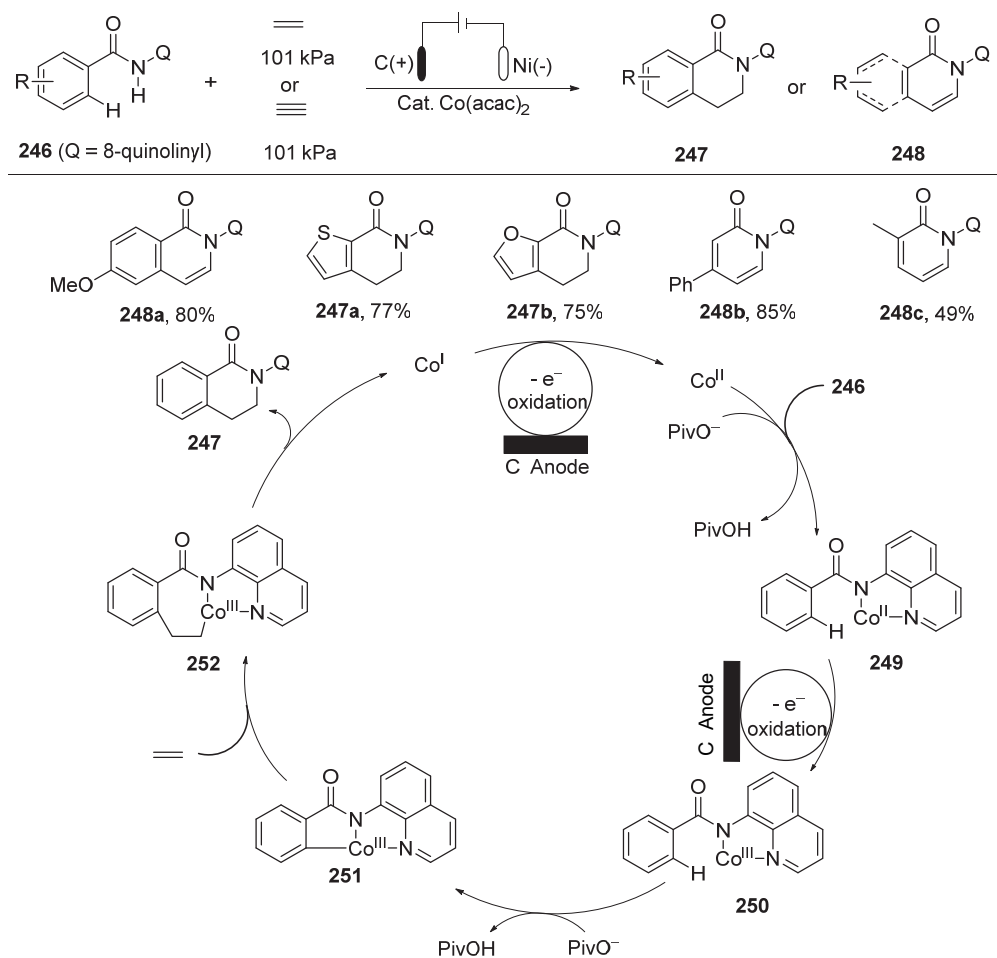
该课题组^[73]在电化学氧化条件下实现了烯烃 **253** 与叔苯胺 **254** 的氧化[4+2]环化反应, 合成了四氢喹啉衍生物 **255** (Scheme 62). 反应无需金属催化剂和外部氧化剂, 克服了上述传统反应的局限性. 反应条件温和, 在室温下即可发生, 官能团兼容性好. 控制实验表明, 乙酸具有稳定自由基阳离子中间体的能力, 是实现该反应的关键. 具体的反应机理是(Scheme 62): 叔胺化合物 **254a** 在阳极上被氧化, 生成可以被醋酸稳定的自由基阳离子 **256**. 然后自由基阳离子 **256** 共振为氮自由基阳离子 **257**, 并脱质子得到 **258**. 接着 **258** 与烯烃 **253** 发生加成反应得到中性碳自由基 **259**, 其通过分子内环化反应得到 **260**, 最后在阳极氧化生成最终产物 **255a**.

2019 年, 潘英明课题组^[74]报道了烯烃与 2-氨基苯甲酰胺通过阳极选择性氧化双官能团化合成噻唑啉酮类化合物(Scheme 63), 含各种取代基的末端烯烃都适用于该反应. 该课题组还探索了内烯烃对反应活性的影响, 实验结果表明: 内烯烃 **262a**, **262b** 和 **262c** 都适用于该反应. 在不对称烯烃中, 富电子芳烯烃比缺电子芳烯烃产率更高. 相较于末端烯烃, 内烯烃由于位阻增加,



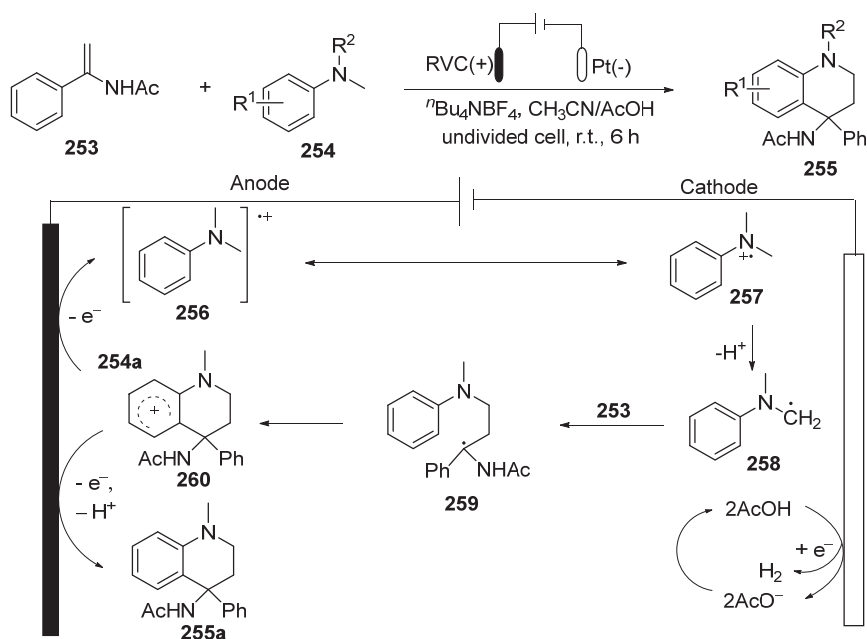
图式 60 烯烃与 1,2-或 1,3-二醇的电化学脱氢环化反应

Scheme 60 Electrochemical dehydrogenation cyclization of alkenes with 1,2- or 1,3-diol



图式 61 乙烯/乙炔与芳基/乙烯酰胺电化学合成异喹啉酮类衍生物

Scheme 61 Electrochemical synthesis of isoquinolone derivatives from ethylene/acetylene and aryl/vinyl amides



图式 62 电化学介导烯烃与叔苯胺[4+2]环化合成四氢喹啉类化合物

Scheme 62 Electrochemically mediated cyclization of alkenes with tertiary aniline [4+2] to form tetrahydroquinoline

因此它们的反应速率较慢. 该课题组提出了一个可能的反应机理(Scheme 63): 首先对甲氧基苯乙烯 **264** 在阳极被氧化成自由基阳离子 **265**, 并与甲醇发生 1,2-加成反应得到 **266**, 在阳极被氧化并发生碳碳键断裂得到 **267** 后, 被溶剂中微量的水水解, 得到 4-甲氧基苯甲醛 **268**, 再与 2-氨基苯甲酰胺缩合生成亚胺 **269**, 并释放出一分子水, 随后发生分子内环化得到 **270**, 其在阳极被氧化得到产物 **263b**.

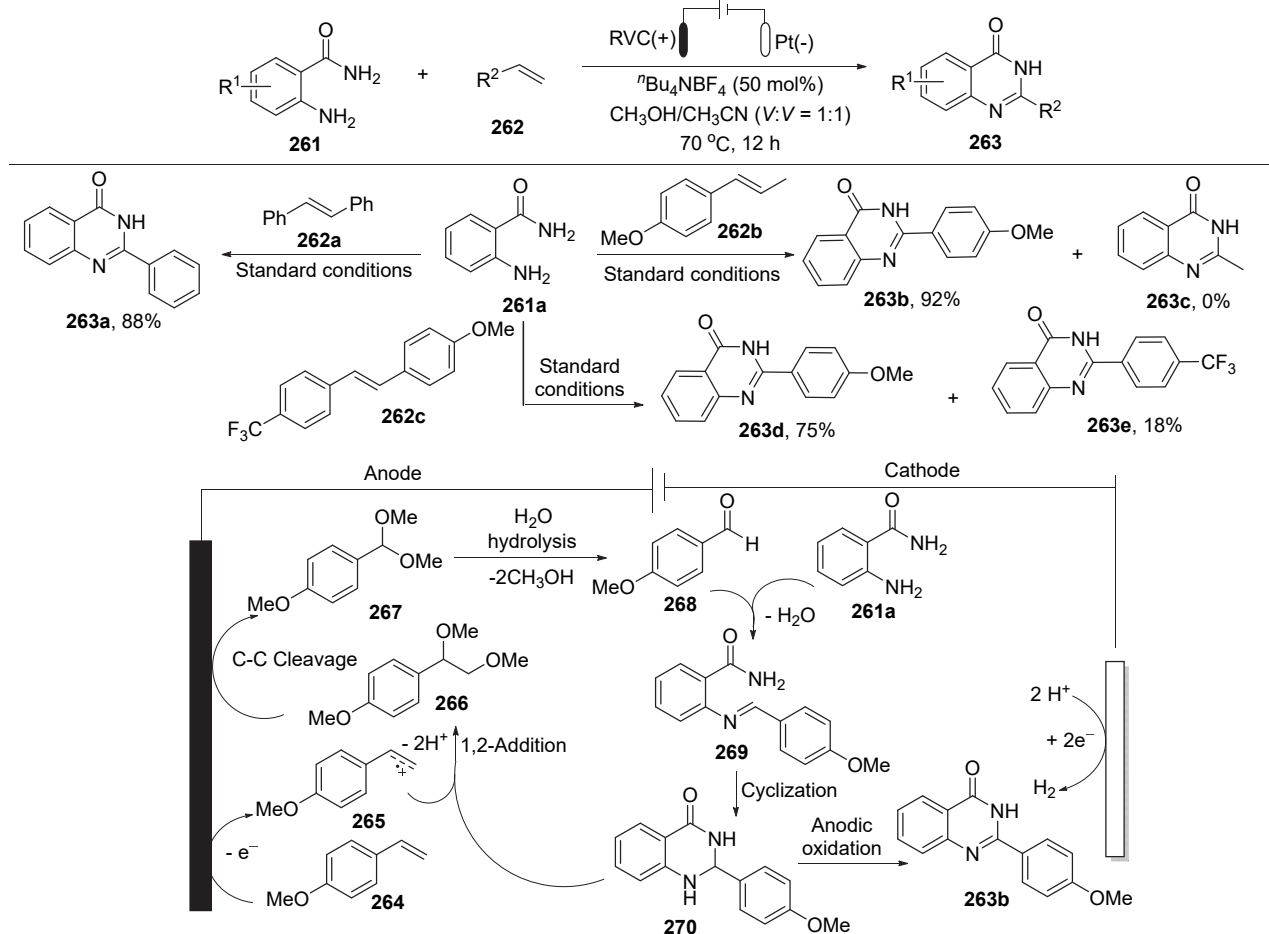
梁英课题组^[75]最近基于电化学氧化策略, 通过邻胺基苯乙烯 **271**、二氧化碳、二级胺 **272** 三组分反应, 合成了吡啶衍生物 **273** (Scheme 64). 通过控制实验和循环伏安曲线研究, 他们提出反应机理为碘离子在阳极氧化为碘单质, 碘单质与邻胺基苯乙烯形成中间体 **274**, 随后分子内环化得到 **275**, **272** 与二氧化碳和二级胺形成的氨基碳酸酯发生亲电取代生成产物 **272** (Scheme 64). 值得一提的是, 传统方法中向结构中引入氨基碳酸酯往往需要加入金属催化剂或外源性氧化剂, 该方法在电化学条件下一步实现吡啶骨架的构建和氨基碳酸酯的引入, 创新且绿色.

2.4 炔烃双官能团分子间环化反应

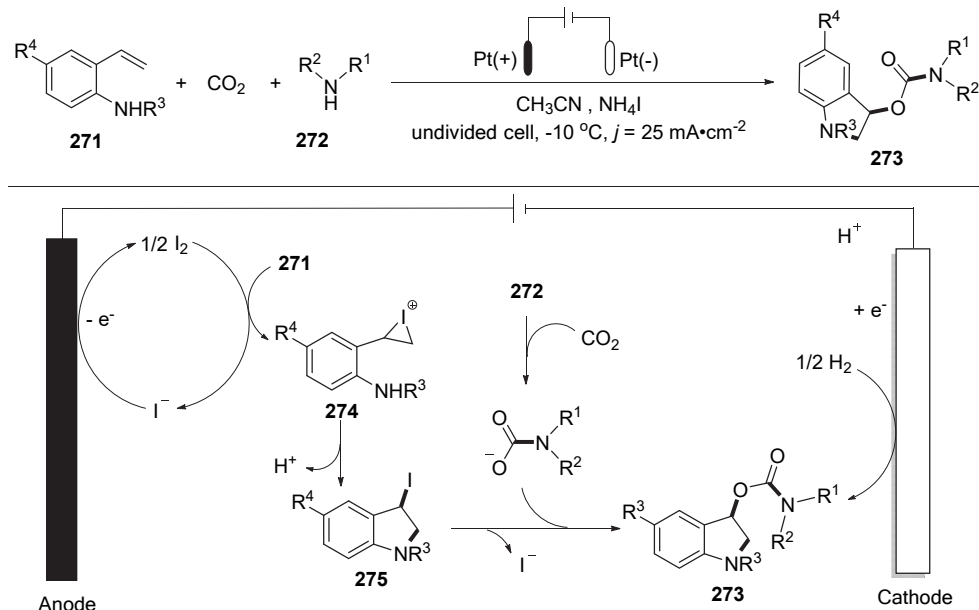
2018 年, Ackermann 课题组^[76]报道了在室温下钴催化炔烃与苯甲酰胺的电化学环化反应, 合成了异喹啉酮类化合物(Scheme 65). 基于这一研究基础上, 该课题组^[77]利用 *N*-2-吡啶酰肼 **276** 与内炔烃 **277** 反应, 合成了含不同取代基的异喹啉酮类化合物 **278**, 成功将电化学钴催化炔烃环化反应拓展到内炔烃(Scheme 65). 异喹啉酮类化合物 **279** 在碘化钐的催化下进行电化学还原反应, 可以脱去氨基得到相应的产物 **280**. 他们还探索了反应的适用性, 在标准条件下以良好的产率合成了厄洛替尼衍生物 **278c** (Scheme 65).

2019 年, 该课题组^[78]以二氯(五甲基环戊二烯基)合铈(III)二聚体为催化剂, 在石墨毡为阳极, 铂板为阴极的未分隔电解池中进行, 实现了偕胺肟与二芳基乙炔的氧化环化反应, 生成含氮杂环的多环芳烃化合物. 反应官能团耐受性好, 可以兼容高度活性的碘和叠氮基团, 他们还研究了产物的进一步转化应用.

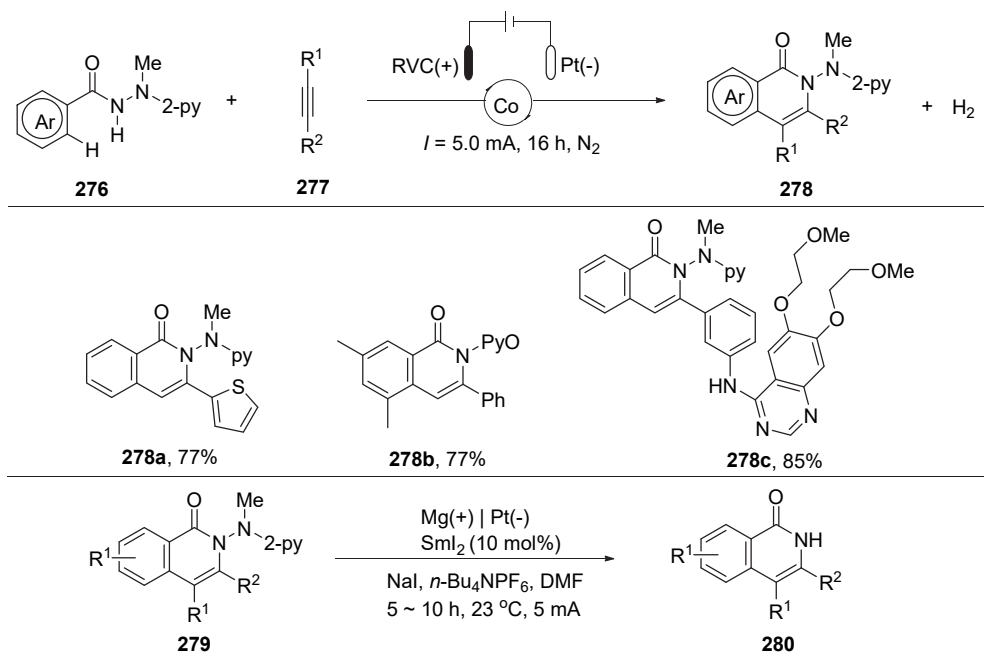
该课题组还以二氯(对异丙基甲苯)钌(II)二聚体为催化剂, 戊酸钠为添加剂, 戊醇和水为混合溶剂, 在带



图式 63 电化学介导烯烃与 2-氨基苯甲酰胺官能团化合成喹唑啉酮类化合物
Scheme 63 Electrochemical synthesis of quinazolinones from alkenes and 2-aminobenzamides



图式 64 电化学氧化邻胺基苯乙烯、二氧化碳、二级胺的三组分反应

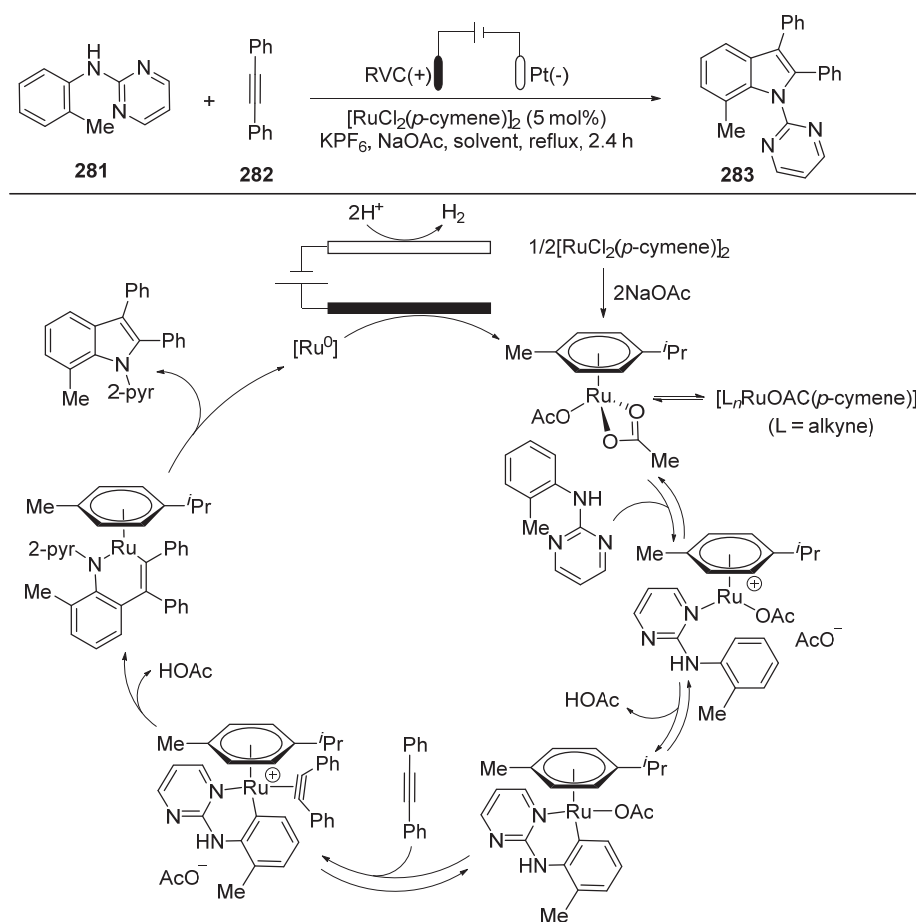
Scheme 64 Three-component reaction of electrochemical oxidation of *o*-aminostyrene, carbon dioxide and secondary amine图式 65 电化学介导的 *N*-2-吡啶酰肼与内炔烃的环化反应Scheme 65 Electrochemically mediated cyclization of *N*-2-pyridyl hydrazine with inner alkynes

有 RVC 阳极和铂阴极的未分隔电解池中实现了苯甲酸与炔烃的电化学氧化环化^[79]。反应首先由苯甲酸与钪催化剂进行碳氢活化形成环状五元钪(II)络合物, 然后经过炔插入迁移形成七元钪环络合物, 其进行还原消除后在阳极被氧化生成最终产物。

该课题组继续采用二氯(对异丙基甲苯)钪(II)二聚体为催化剂, 用乙酸钾、四丁基高氯酸铵在叔戊醇水溶液中混合, 在 RVC 为阳极、铂为阴极的未分隔电解池中实现了萘-氨基甲酸酯与炔烃的电化学氧化[4+2]环化

反应, 生成了 1*H*-苯并[*de*]喹啉-1 羧酸酯^[80]。在质子醇/水反应介质中, 钪(II)电催化具有良好的位置、区域和化学选择性。

电化学具有优异的选择性而金属具有强大的配位催化能力。近年来金属催化与电化学手段相结合成为一种强有力的合成手段。2018 年, 徐海超课题组^[81]开发了一种钪催化苯胺衍生物和炔烃的[3+2]脱氢环化反应合成喹啉的电化学方法(Scheme 66)。反应在空气, 水溶液, 不分隔电解池下即可进行, 反应条件十分温和。



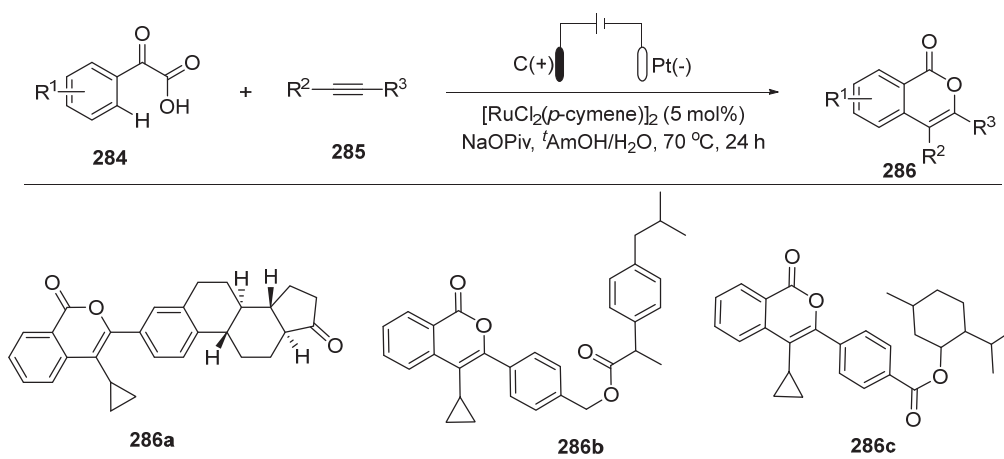
图式 66 钌/电化学脱氢炔烃环化反应

Scheme 66 Ruthenium/electrochemical dehydroalkyne cyclization

2019 年, 何德良课题组^[82]以钌为催化剂实现了芳基乙醛酸与内炔烃的脱羧[4+2]环化反应. 通过脱羧 O-插入、碳氢官能团化和环化串联反应合成了 1*H*-异色烯-1-酮化合物 **286** (Scheme 67). 反应适用于含各种取代基的内炔烃, 各种不对称烷基芳基炔烃也能有效地进行脱

羧环化反应. 并且, 这种脱羧环化反应还可以用于修饰一些生物活性分子. 例如含雌酮单元、氨基酯和含有香料主链酯的炔(Scheme 67).

2019 年, 潘英明课题组^[83]以二茂铁为氧化还原催化剂, 利用炔烃 **288** 和 1,3 二羰基化合物 **287** 为原料, 通



图式 67 电化学介导的芳基乙醛酸与内炔烃的脱羧[4+2]环化反应

Scheme 67 Electrochemical mediated decarboxylation [4+2] of aryl glyoxylic acid with inner alkynes

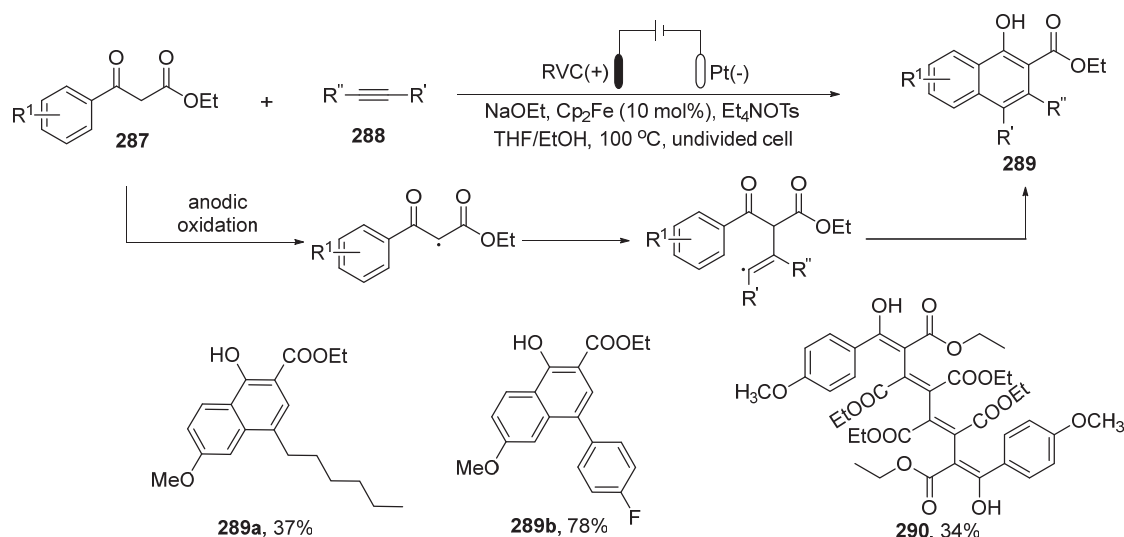
过碳中心自由基[4+2]环化的电化学反应, 合成高度官能团化的 1-萘酚化合物 **289** (Scheme 68). 实验结果表明, 含各种取代基的苯甲酰乙酸乙酯都适用于该反应, 具有吸电子和给电子基团的苯乙炔也能顺利地得到相应产物. 然而遗憾的是, 含链状和环状烷烃取代基的炔烃的产率较低, 含对称酯基取代基的炔烃也没有生成萘酚化合物, 而是合成了未环化的二聚体(Scheme 68). 后续该小组还详细研究了电化学交叉脱氢偶联反应合成芸香碱生物碱类化合物的方法^[84].

2019 年, 唐海涛课题组^[85]开发了一种在电化学条件下酰胺 **290** 和炔烃 **291** 的脱氢偶联反应, 通过两次碳氢活化合成具有抗肿瘤活性的多环异喹啉酮 **292** (Scheme 69). 该反应不需要外部氧化剂, 而是通过电实现了钌催化剂的循环, 而且与强氧化剂条件相比, 电化

学条件有效地提高了产物的区域选择性.

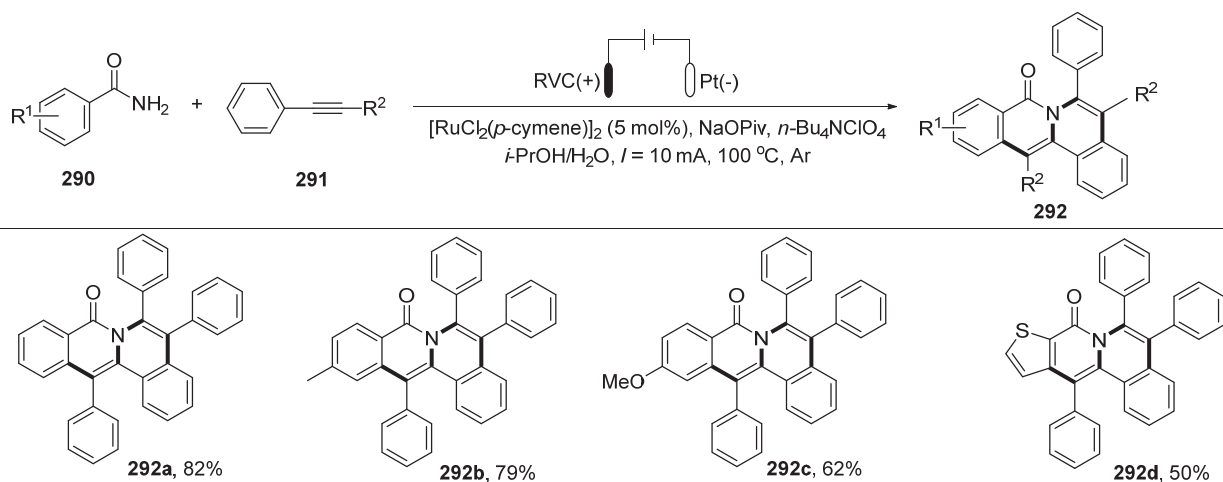
2020 年, 雷爱文课题组^[86]报道了烯炔/炔炔与杂环芳基化合物的电化学氧化[4+2]环化反应, 合成了各种多环芳香化合物(Scheme 70). 这种电合成为杂环芳基化合物扩展 π 键提供了一种新的方法, 避免了外源氧化剂的使用和底物的预官能团化. 通过原位生成杂环芳基阳离子中间体, 获得了各种具有良好产率和优良区域选择性的芳香族化合物. 此外, 含雌酮和布洛芬衍生物的炔烃也可以作为亲二烯体, 合成相应的雌酮衍生物 **296a** 和布洛芬衍生物 **296b** (Scheme 70). 表明该方法具有一定的应用价值.

郭凯课题组^[87]研究了邻炔基苯乙酮和磺酰肼通过有机催化级联自由基环化和迁移, 一锅两步电化学合成邻二氮萘衍生物(Scheme 71). 该方法温和的反应条件,



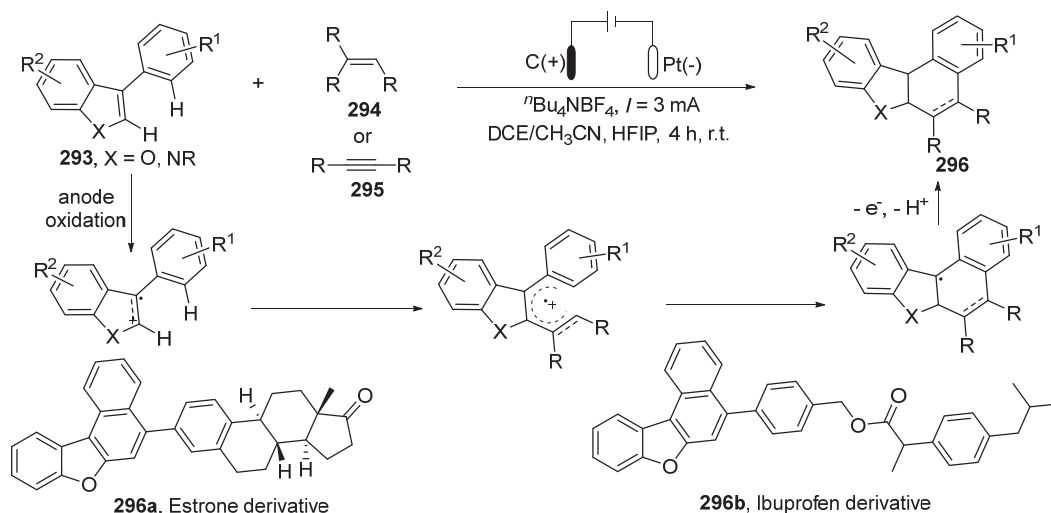
图式 68 炔烃和 1,3 二羰基化合物[4+2]电化学生成 1-萘酚

Scheme 68 Synthesis of 1-naphthols by intermolecular annulation of alkynes with 1,3-dicarbonyl compounds



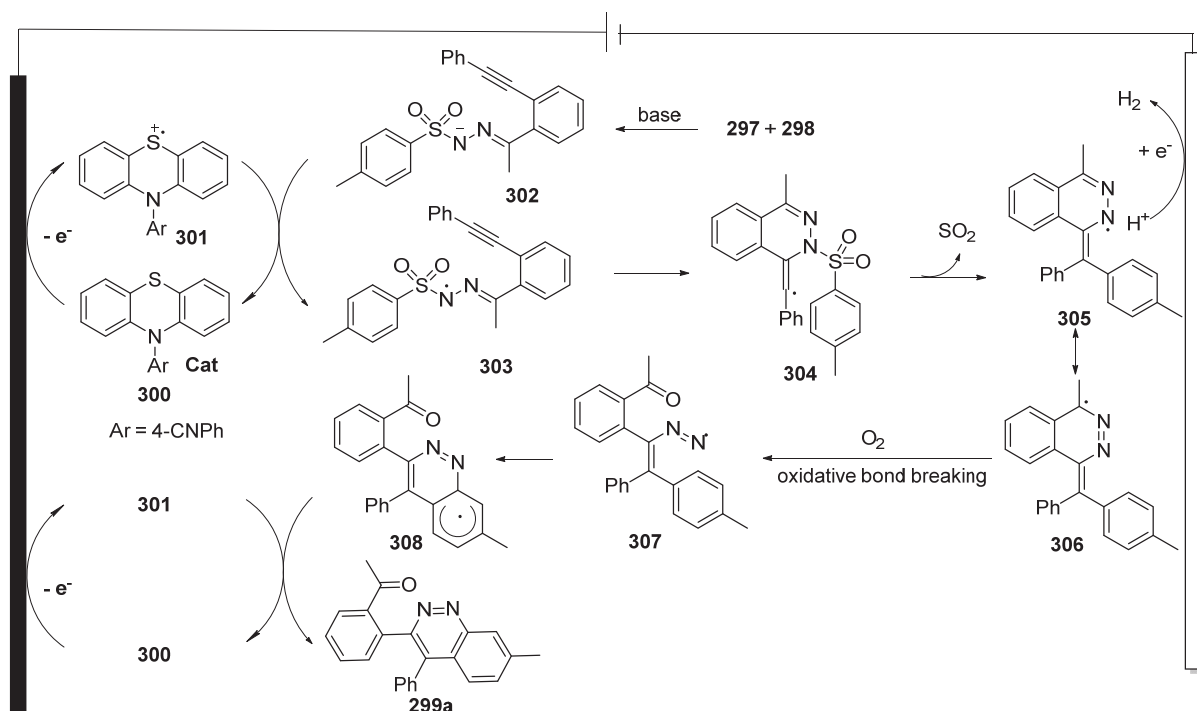
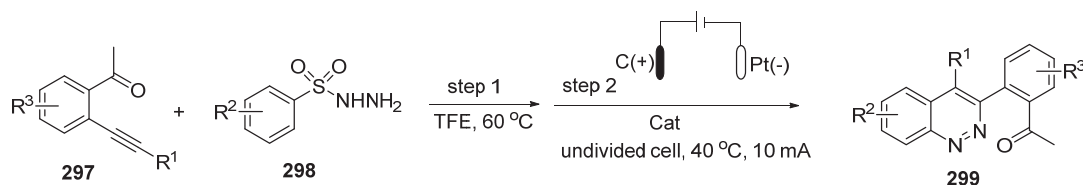
图式 69 电化学介导酰胺和炔烃脱氢偶联

Scheme 69 Electrochemically mediated dehydrogenation coupling of amides and alkenes



图式 70 烯炔/炔炔电化学氧化[4+2]环化合成多环芳香化合物

Scheme 70 Electrochemical oxidative [4+2] annulation for the unfunctionalized heterobiaryl compounds



图式 71 一锅两步电化学合成邻二氮萘衍生物

Scheme 71 One-pot two-step electrosynthesis of cinnoline derivatives

良好的良率, 广泛的官能团耐受性以及优良的区域选择性. 基于同位素标记、自由基捕获、单重态氧和超氧自由基阴离子抑制、循环伏安法和电子顺磁共振(EPR)实验, 该课题组提出了一种可能的电化学级联自由基环化

迁移(Scheme 71): 邻炔基苯乙酮和磺酰肼一步得到 *N*-苯甲酰肼, 在碱性环境下得到氮阴离子中间体 **302**, 催化剂 **300** 通过阳极氧化转化为稳定的 S 自由基阳离子中间体 **301**, 氮阴离子中间体 **303** 通过与 **301** 的单电子转

移转化为 **303** 自由基。 **303** 自由基转化得到乙烯基自由基 **304**, 通过 *Smile* 重排释放出 SO_2 转变为 N 自由基 **305**, 随之形成与之共振结构的烷基自由基中间体 **306**, **306** 与 O_2 通过自由基偶联生成相应的四氧化物中间体, 连续的 O—O 键和 C—N 键均裂得到重氮自由基 **307**。重氮自由基 **307** 形成更稳定的共轭结构, 随后分子内环化生成芳基自由基 **308**, 芳基自由基 **308** 被氧化生成阳离子中间体。最后通过碱辅助去质子化得到目标产物 **299a**。此外, 潘英明课题组研究发现硫酚与硫代苯甲酰胺也可在电化学条件下发生交叉偶联反应, 可高效地用于合成硫代磺酸盐^[88]以及 3,5-二取代-1,2,4-噻二唑^[89]。

3 展望

电化学活化不饱和烃的双官能团化反应是有机合成中构建碳-碳键、碳-氢键和碳-杂键等各种化学键的一种重要策略。这些方法不仅能用于合成非环化合物(叠氮化合物、醚类化合物、硫代化合物、砷基化合物和卤代化合物等), 还能合成各种杂环化合物(氮丙啶化合物、咪唑化合物、噁唑化合物、吡啶化合物、异喹啉酮衍生物和内酰胺衍生物等)。然而目前电化学合成的化合物种类有限, 方法的适用性还有待提高。此外, 详细的电化学氧化/还原反应机理, 特别是过渡金属协助电化学催化反应的机理还需进一步研究。如何通过改变反应条件, 实现不饱和烃的双官能团化反应在复杂天然产物和生物活性化合物全合成将是电化学介导有机合成反应的主要研究方向, 是今后电化学中有意义的研究内容。

References

- [1] (a) Lan, X. W.; Wang, N. X.; Xing, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 5821.
(b) Chen, X.; Xiao, F.; He, W. M. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5206.
- [2] Mei, H.; Yin, Z.; Liu, J.; Sun, H.; Han, J. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 292.
- [3] (a) Steckhan, E.; Arns, T.; Heineman, W. R.; Hilt, G.; Hoormann, D.; Jorissen, J.; Kroner, L.; Lewall, B.; Putter, H. *Chemosphere* **2001**, 43, 63.
(b) Frontana-Urbe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, 12, 2099.
(c) Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2492.
(d) LaBelle, E. V.; Marshall, C. W.; May, H. D. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 62.
- [4] Zhang, X.; Cui, T.; Zhao, X.; Liu, P.; Sun, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 3465.
- [5] Huang, Y.; Hong, H.; Zou, Z.; Liao, C.; Lu, J.; Qin, Y.; Li, Y.; Chen, L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 5014.
- [6] Jud, W.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 17234.
- [7] Zhang, L.; Zhang, G.; Wang, P.; Li, Y.; Lei, A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7396.
- [8] Siu, J. C.; Sauer, G. S.; Saha, A.; Macey, R. L.; Fu, N. K.; Chauviré, T.; Lancaster, K. M.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12511.
- [9] Xu, H. H.; Song, J.; Xu, H. C. *ChemSusChem* **2019**, 12, 3060.
- [10] Yuan, Y.; Cao, Y.; Lin, Y.; Li, Y.; Huang, Z.; Lei, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 10871.
- [11] Kong, X.; Yu, K.; Chen, Q.; Xu, B. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 1.
- [12] Zheng, M. W.; Yuan, X.; Cui, Y. S.; Qiu, J. K.; Li, G. G.; Guo, K. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7784.
- [13] Zhang, Z. F.; Yan, J. Y.; Ma, D. K.; Sun, J. W. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 1509.
- [14] Mei, H. B.; Liu, J.; Guo, Y. J.; Han, J. L. *ACS Omega* **2019**, 4, 14353.
- [15] Luo, M.-J.; Liu, B.; Li, Y.; Hu, M.; Li, J.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1538.
- [16] Gao, Y. Y.; Mei, H. B.; Han, J. L.; Pan, Y. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 17205.
- [17] Sun, X.; Ma, H. X.; Mei, T. S.; Fang, P.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2019**, 9, 3167.
- [18] Dai, C. H.; Shen, Y. J.; Wei, Y. F.; Liu, P.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13711.
- [19] Xiong, P.; Long, H.; Song, J.; Wang, Y.; Li, J. F.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 16387.
- [20] Zhang, S.; Li, L.; Wu, P.; Gong, P.; Liu, R.; Xu, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 485.
- [21] Zhang, X.; Cui, T.; Zhao, X.; Liu, P.; Sun, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 3465.
- [22] Fu, N.; Sauer, G. S.; Saha, A.; Loo, A.; Lin, S. *Science* **2017**, 357, 575.
- [23] Fu, N.; Sauer, G. S.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15548.
- [24] Fu, N.; Shen, Y.; Allen, A. R.; Song, L.; Ozaki, A.; Lin, S. *ACS Catal.* **2019**, 9, 746.
- [25] Fu, N. K.; Song, L.; Liu, J. J.; Shen, Y. F.; Siu, J. C.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 14480.
- [26] Sun, X.; Ma, H.-M.; Mei, T.-S.; Fang, P.; Hu, Y.-L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3167.
- [27] Cai, C.-Y.; Zheng, Y.-T.; Li, J.-F.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 11980.
- [28] Wu, H.; Chen, W.; Deng, W.; Yang, L.; Li, X.; Hu, Y.; Li, Y.; Chen, L.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2022**, 24, 1412.
- [29] Zhang, S.; Gao, W.; Shi, J.; Li, J.; Li, F.; Liang, Y.; Zhan, X.; Li, M.-B. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 1261.
- [30] Liu, J.; Xu, J.; Mei, H.; Han, J. *Green Chem.* **2022**, 24, 6113.
- [31] Zhou, Pan.; Niu, K.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Green Chem.* **2022**, 24, 5760.
- [32] Kong, X.; Chen, X.; Chen, Y.; Cao, Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 7013.
- [33] Tan, Z.; Xiang, F.; Xu, Kun.; Zeng, C. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5345.
- [34] Liang, S.; Zeng, C.-C.; Luo, X.-G.; Ren, F.-Z.; Tian, H.-Y.; Sun, B.-G.; Little, R. D. *Green Chem.* **2016**, 18, 2222.
- [35] Yan, W.-Q.; Lin, M.-Y.; Little, R. D.; Zeng, C.-C. *Tetrahedron* **2017**, 73, 764.
- [36] Doobary, S.; Sedikides, A. T.; Caldora, H. P.; Poole, D. L.; Lennox, A. J. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 1155.
- [37] Yang, D.; Yan, Q.; Zhu, E.; Lv, J.; He, W. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, 33, 1798.
- [38] Pan, Y. Z.; Meng, X. J.; Cheng, S.-Y.; Li, Q. Y.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Synlett* **2021**, 32, 593.
- [39] (a) Mo, Z. Y.; Zhang, Y. Z.; Huang, G. B.; Wang, X. Y.; Tang, H. T. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2160.
(b) Cheng, S. Y.; Ou, C. H.; Lin, H. M.; Jia, J. S.; Tang, H. T.; Pan, Y. M.; Huang, G. B.; Meng, X. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 4718 (in Chinese).
(程诗砚, 欧楚鸿, 林洪敏, 贾均松, 唐海涛, 潘英明, 黄国保, 蒙秀金, 有机化学, **2021**, 41, 4718.)
- [40] Zhang, Y. Z.; Mo, Z. Y.; Wang, H. S.; Wen, X. A.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Green Chem.* **2019**, 21, 3807.
- [41] Zhang, W.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 49, 20661.
- [42] (a) Shatskiy, A.; Lundberg, H.; Kärkäs, M. D. *ChemElectroChem* **2019**, 6, 4067.
(b) Poizat, P.; Gaubicher, J.; Renault, S.; Dubois, L.; Liang, Y.; Yao, Y. *Chem. Rev.* **2020**, 14, 6490.
(c) Martins, G. M.; Zimmer, G. C.; Mendes, S. R.; Ahmed, N. *Green Chem.* **2020**, 22, 4849.

- [43] Zhu, L.; Xiong, P.; Mao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Yan, X.; Lu, X.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2226.
- [44] Xu, H. C.; Campbell, J. M.; Moeller, K. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 379.
- [45] Tang, S.; Gao, X.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3354.
- [46] Wang, X. Y.; Zhong, Y. F.; Mo, Z. Y.; Wu, S. H.; Xu, Y. L.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 208.
- [47] Zhong, P. F.; Lin, H. M.; Wang, L. W.; Mo, Z. Y.; Meng, X. J.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6334.
- [48] Meng, X. J.; Zhong, P. F.; Wang, Y. M.; Wang, H. S.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 506.
- [49] Kharma, A.; Jacob, C. I.; Bozzi, Í. A. O.; Jardim, G. A. M.; Braga, A. L.; Salomão, K.; Gatto, C. C.; Silva, M. F. S.; Pessoa, C.; Stangier, M.; Ackermann, L.; Júnior, E. N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *29*, 4474.
- [50] Ye, K. Y.; Song, Z.; Sauer, G. S.; Harenberg, J. H.; Fu, N.; Lin, S. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 12274.
- [51] He, T.-J.; Zhong, W.-Q.; Huang, J.-M. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2735.
- [52] Jiang, Y.-Y.; Dou, G.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2573.
- [53] Zhang, Z.; Zhang, L.; Cao, Y.; Li, F.; Bai, G.; Liu, G.; Yang, Y.; Mo, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 762.
- [54] Claraz, A.; Courant, T.; Masson, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1580.
- [55] Li, Z.; Jiao, L.; Sun, Y.; He, Z.; Wei, Z.; Liao, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7266.
- [56] Zhang, S.; Li, L. J.; Zhang, J. J.; Zhang, J. Q.; Xue, M. Y.; Xu, K. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3181.
- [57] Kang, J.-C.; Tu, Y.-Q.; Dong, J.-W.; Chen, C.; Zhou, J.; Ding, T.-M.; Zai, J.-T.; Chen, Z.-M.; Zhang, S.-Y. *Green Chem.* **2020**, *22*, 16.
- [58] Yang, J.; Li, G.; Yu, K.; Xu, B.; Chen, Q. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 1208.
- [59] Yang, F.; Nie, Y.-C.; Liu, H.-Y.; Zhang, L.; Mo, F.; Zhu, R. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2132.
- [60] Hou, Z. W.; Mao, Z. Y.; Song, J.; Xu, H. C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5810.
- [61] Xiong, P.; Xu, H. H.; Song, J.; Xu, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460.
- [62] Hou, Z. W.; Mao, Z. Y.; Melcamu, Y. Y.; Lu, X.; Xu, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1636.
- [63] Hou, Z.-W.; Mao, Z.-Y.; Zhao, H.-B.; Melcamu, Y. Y.; Lu, X.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9168.
- [64] Xu, F.; Long, H.; Song, J.; Xu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9017.
- [65] Hou, Z.-W.; Xu, H.-C. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 394.
- [66] Wen, J.; Shi, W.; Zhang, F.; Liu, D.; Tang, S.; Wang, H.; Lin, X. M.; Lei, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3131.
- [67] Wang, L. W.; Feng, Y. F.; Lin, H. M.; Tang, H. T.; Pan, Y. M.; J. *Org. Chem.* **2021**, *22*, 16121.
- [68] Hua, J.; Fang, Z.; Xu, J.; Bian, M.; Liu, C. K.; He, W.; Zhu, N.; Yang, Z.; Guo, K. *Green Chem.* **2019**, *21*, 4706.
- [69] Cai, C.; Lu, Y.; Yuan, C.; Fang, Z.; Yang, X.; Liu, C.; Guo, K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 3288.
- [70] Li, J.; Huang, W.; Chen, J.; He, L.; Cheng, X.; Li, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *20*, 5695.
- [71] Cai, C. Y.; Xu, H. C. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3551.
- [72] Tang, S.; Wang, D.; Liu, Y.; Zeng, L.; Lei, A. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 798.
- [73] Huang, P.; Wang, P.; Wang, S.; Tang, S.; Lei, A. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4870.
- [74] Teng, Q. H.; Sun, Y.; Yao, Y.; Tang, H. T.; Li, J. R.; Pan, Y. M. *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 3120.
- [75] Xiong, T.-K.; Zhou, X.-Q.; Zhang, M.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M.; Liang, Y. *Green Chem.* **2021**, *23*, 4328.
- [76] Tian, C.; Massignan, L.; Meyer, T. H.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2383.
- [77] Mei, R.; Sauermann, N.; Oliveira, J. C. A.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7913.
- [78] Kong, W.-J.; Shen, Z. G.; Finger, L. H.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5551.
- [79] Qiu, Y. A.; Tian, C.; Massignan, L.; Rogge, T.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5818.
- [80] Mei, R.; Koeller, J.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12879.
- [81] Xu, F.; Huang, Y.-J.; Li, C.; Xu, H.-C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3820.
- [82] Luo, M. J.; Zhang, T. T.; Cai, F. J.; Li, J. H.; He, D. L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7251.
- [83] He, M. X.; Mo, Z. Y.; Wang, Z. Q.; Cheng, S. Y.; Xie, R. R.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 724.
- [84] Li, Q. Y.; Cheng, S. Y.; Tang, H. T.; Pan, Y. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9841.
- [85] Wang, Z.-Q.; Hou, C.; Zhong, Y.-F.; Lu, Y.-X.; Mo, Z.-Y.; Pan, Y.-M.; Tang, H.-T. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5517.
- [86] Hu, X.; Nie, L.; Zhang, G.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *25*, 15238.
- [87] Cai, C.; Lu, Y.; Yuan, C.; Fang, Z.; Yang, X.; Liu, C.; Guo, K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 16989.
- [88] Mo, Z.-Y.; Swaroop, T. R.; T. Wei.; Zhang, Y. Z.; Tang, H. T.; Pan, Y. M.; Sun, H. B.; Chen, Z.-F. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4428.
- [89] Wang, Z. Q.; Meng, X. J.; Li, Q. Y.; Tang, H. T.; Wang, H. S.; Pan, Y. M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4043.

(Lu, Y.)