

自由基介导的 α,α -二芳基烯丙醇 1,2-芳基迁移反应研究进展张建涛^{*,a} 邓雅文^a 莫诺琳^a 陈莲芬^{*,b}^(a) 广东石油化工学院化学学院 广东茂名 525000)^(b) 肇庆学院环境与化学工程学院 广东肇庆 526061)

摘要 作为一种广泛使用的结构单元,烯丙醇无需预官能化即可直接参与合成反应.近年来,烯丙醇的迁移反应得到了极大的关注,这类反应往往通过半频哪醇或 neophyl 重排等方式实现,为各种重要羰基化合物的合成提供了一种强有力的策略.系统综述了二芳基烯丙醇作为合成子时,涉及自由基引发基团迁移反应的最新进展,讨论了反应范围、局限性以及部分机理,并对该领域存在的挑战以及未来发展趋势进行展望.

关键词 烯丙醇; 迁移反应; 半频哪醇; neophyl 重排; 羰基化合物

Advances in Radical Mediated 1,2-Aryl Migration Reactions of α,α -Diarylallyl AlcoholsZhang, Jiantao^{*,a} Deng, Yawen^a Mo, Nuolin^a Chen, Lianfen^{*,b}^(a) College of Chemistry, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming, Guangdong 525000)^(b) School of Environmental and Chemical Engineering, Zhaoqing University, Zhaoqing, Guangdong 526061)

Abstract As widely used building blocks, allyl alcohols can directly participate in the synthesis reaction without pre-functionalization. In recent years, the migration reaction of allyl alcohols has received great attention, and such reactions are often realized by semipinacol or neophyl rearrangement, providing a powerful strategy for the synthesis of various important carbonyl compounds. The latest progress of radical-initiated group migration reactions involving diaryl allyl alcohols as synthons systematically is reviewed, the scope, limitations and some mechanisms of the reaction are discussed, and the challenges and future development trends in this field are prospected.

Keywords allyl alcohols; migration reaction; semipinacol; neophyl rearrangement; carbonyl compounds

作为一种广泛使用的结构单元,烯丙醇无需预官能化即可直接参与合成反应,这将有效减少合成步骤的数量,提高原子经济性,并减少对环境不利的副产物的产生.因此,开发利用烯丙醇作为柔性合成子的有效合成策略,引起了越来越多的兴趣^[1].近年来,烯丙醇的迁移反应得到了极大地关注,这类反应往往通过半频哪醇^[2]或 neophyl 重排^[3]等方式实现,为各种重要羰基化合物的合成提供了一种强有力的策略.

烯丙醇的半频哪醇重排反应通常使用亲电试剂作为促进剂,用于合成不同的醛/酮衍生物^[2a-2b].此外,其他亲电试剂,如路易斯酸,也可用于引发分子间重排^[2c].烯丙醇的迁移反应也可通过自由基介导引发(Scheme

1). 通过该方法,将三氟甲基、烷基、酰基、磷和硅等自由基引入到自由基介导的芳基烯丙醇双官能化反应中,经历 1,2-迁移过程,生成了一系列 α -芳基- β -取代羰基化合物.

张博^[3b]和孙凯^[1d]等先后在 2018 年和 2021 年介绍了烯丙醇参与合成 β -官能化- α -芳基酮化合物的反应.本文系统综述了二芳基烯丙醇作为合成子时涉及自由基引发基团迁移反应的最新进展,并对反应范围、反应局限性以及部分反应机理进行了讨论.根据反应后加上去的自由基类型不同,将自由基分类为多氟烷基、烷基膦、酰基、烷基、磷酰基和烷基酯等自由基(Scheme 1).希望本综述能够为烯丙醇类化合物在有机合成中的应用

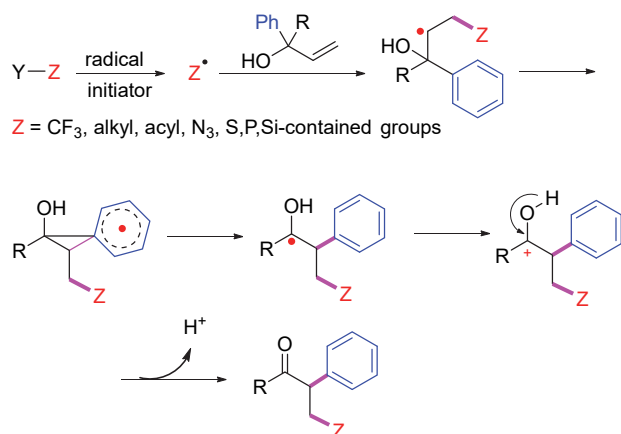
* Corresponding authors. E-mail: zhangjt@gdpt.edu.cn; 869340723@qq.com

Received August 21, 2022; revised October 7, 2022; published online November 7, 2022.

Project supported by the Projects of Talents Recruitment of Guangdong University of Petrochemical Technology (No. 2019rc048), the National Natural Science Foundation of China (No. 22002139) and the Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2019A1515110550).

广东石油化工学院人才引进计划(No. 2019rc048)、国家自然科学基金(No. 22002139)和广东省基础与应用基础研究基金(No. 2019A1515110550)资助项目.

以及众多有潜在利用价值分子的合成提供思路。

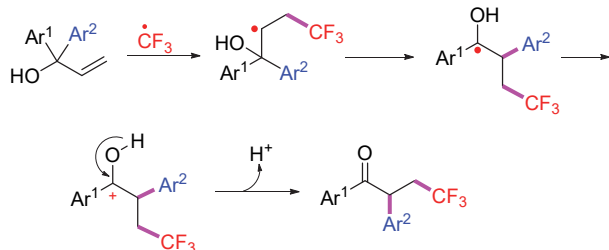


图式 1 自由基介导的烯丙醇 1,2-迁移反应

Scheme 1 Radical-mediated 1,2-migration of allyl alcohols

1 多氟烷基自由基

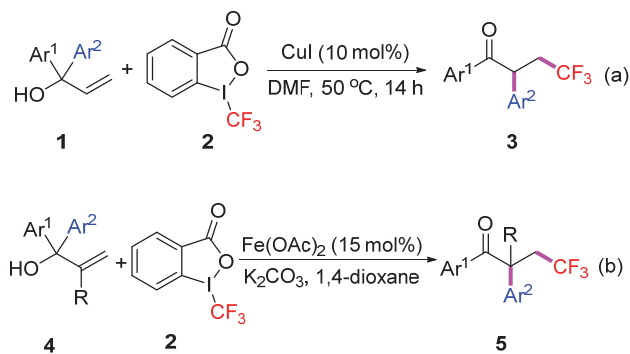
三氟甲基(CF_3)基团是许多药学相关分子中的重要结构基序,它具有独特的化学和代谢稳定性、亲脂性和结合选择性。因此,化学工作者们致力于开发将三氟甲基基团引入小分子的有效方法(Scheme 2^[4]).



图式 2 烯丙醇的三氟甲基化反应机理

Scheme 2 Possible mechanism of trifluoromethylation of allyl alcohols

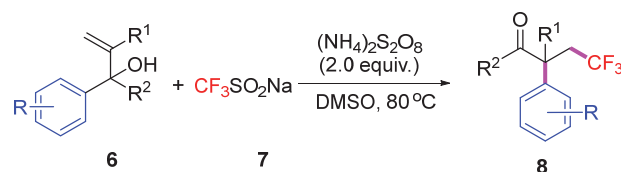
2013 年,吴筱星和李鹏飞等^[5]报道了一种铜催化 α,α -二芳基烯丙醇 **1** 三氟甲基化引发的自由基 1,2-芳基迁移反应(Scheme 3a). 在温和的条件下即可制备多种 β -三氟甲基- α -芳基酮衍生物 **3**. 值得注意的是,作者发现,对于间位和对位取代的不对称底物,缺电子的芳基优先于富电子芳基进行迁移。此外,邻位取代的底物不发生迁移。这些实验结果与密度泛函理论(DFT)计算相结合,表明这种重排是通过自由基 1,2-芳基迁移发生的,并且反应是由三氟甲基自由基对烯烃加成引发的。同年, Sodeoka 团队^[6]通过 1,2-迁移实现了铁催化烯丙醇 **4** 的三氟甲基化,同时伴随着 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{sp}^3}$ 键的形成(Scheme 3b). 这种新型三氟甲基化的方法为 α -取代- β -三氟甲基化羰基化合物提供了高效的合成路径。此外,在带有不同芳基底物的反应中,作者观察到了独特的选择性。



图式 3 金属催化烯丙醇的三氟甲基化反应

Scheme 3 Metal-catalyzed trifluoromethylation of allyl alcohols

2015 年,杨超和夏吾炯等^[7]报道了无金属催化烯丙醇 **6** 的三氟甲基自由基加成/1,2-芳基迁移串联反应(Scheme 4). 该方法采用 Langlois 试剂 **7** 作为三氟甲基自由基源,二甲基亚砜为溶剂,过硫酸铵为氧化剂,80 °C 条件下合成了一系列 β -三氟甲基- α -芳基酮 **8**.



图式 4 无金属催化的烯丙醇三氟甲基化反应

Scheme 4 Metal-free trifluoromethylation of allyl alcohols

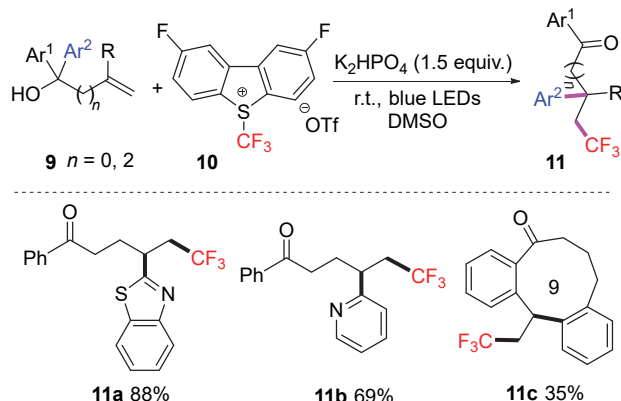
然而,在已报道的反应中,通常存在如下缺点:使用过渡金属催化剂,以及不稳定和昂贵的三氟甲基源或/和强氧化剂。因此,仍然迫切需要发现新的直接方法来高效合成 β -三氟甲基- α -芳基酮化合物。近年来,通过可见光照射实现的光氧化还原催化已被证明是产生三氟甲基自由基物种的强大合成方案^[8]。特别是利用这种策略,已经成功地建立了许多 $\text{C}=\text{C}$ 键的三氟甲基化的方法。2018 年,蔡顺有课题组^[9]发展了一种通过可见光催化 α,α -二芳基烯丙醇 **4** 合成 β -三氟甲基- α -芳基酮 **5** 的方法(Scheme 5). 该催化剂体系可耐受各种合成有用的官能团,其中包括溴、氯、氟、三氟甲氧基、甲氧基和苯基。与之前建立的方法相比,该方法无需添加任何强氧化剂和过渡金属催化剂,并且使用易于获得且成本相对较低的起始材料,进一步增加了其在有机合成中的应用。

同年,俞寿云等^[10]报道了一种可见光诱导 α,α -二芳基烯丙醇 **9** 三氟甲基化反应(Scheme 6). 可见光是该反应中使用的唯一促进剂。Umemoto 试剂 **10** 用作三氟甲基自由基前体,具有稳定、廉价和可回收等特点。通过该方法,能够以化学选择性方式构建结构多样的三氟甲



图式 5 可见光启动烯丙醇三氟甲基化反应

Scheme 5 Visible-light-enabled trifluoromethylation of allyl alcohols

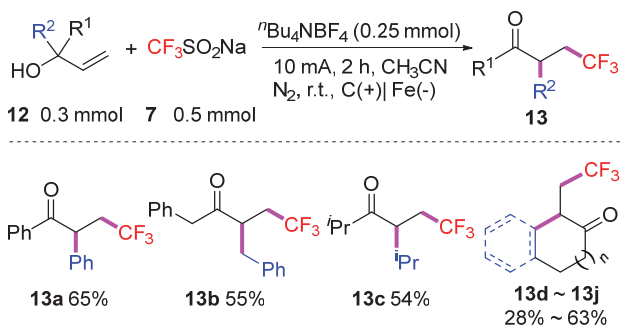


图式 6 可见光诱导烯丙醇三氟甲基化反应

Scheme 6 Visible-light-induced trifluoromethylation of allyl alcohols

基酮。作者在扩环反应方面,率先实现了突破,使用该方法以中等收率(35%)合成了九元环酮 **11c**。同时,该方法还以良好的收率和优异的化学选择性应用于杂芳基远端迁移 **11a~11b**。

作为一种高效、环保的合成工具,电化学有机合成引起了人们的广泛关注。它具有直接使用电流作为氧化剂的独特特性,因此它可以让研究人员避免在电学环境中使用化学计量的化学氧化剂^[4b]。2019年,雷爱文课题组^[1]报道了电化学氧化烯丙醇 **12** 的双官能化反应,通过1,2-迁移过程实现 β -三氟甲基酮 **13**的合成(Scheme 7)。避免了金属和化学氧化剂的使用。重要的是,该策略不仅实现了芳基迁移,还得到了烷基迁移产物 **13b~13c**。此外,电化学催化的环扩展 **13d~13j** 和克级反应,证明

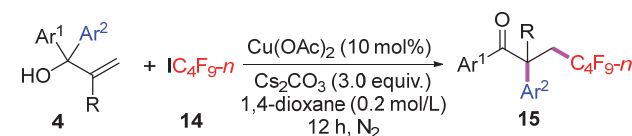


图式 7 电化学氧化烯丙醇的三氟甲基化反应

Scheme 7 Electrochemical oxidative trifluoromethylation of allyl alcohols

了该方法的合成用途。

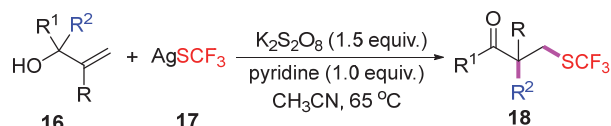
2020年,李兆栋课题组^[12]报道了通过全氟烷基碘 **14** 对烯丙醇 **4** 进行氟烷基(杂)芳基化反应,从而生成含有 α -季碳中心的官能化甲基酮 **15** (Scheme 8)。机理研究表明,该反应涉及全氟烷基碘生成氟烷基自由基中间体,随后该中间体与烯烃进行分子间加成,并进一步芳基迁移,进而产生羰基官能团。根据 neophyl 重排的机制,贫电子芳基优先于富电子芳基进行迁移。



图式 8 铜催化烯丙醇的全氟烷基化反应

Scheme 8 Cu-catalyzed perfluoroalkylation of allyl alcohols

2017年,刘培念课题组^[13]发展了三氟甲烷硫醇银 **17** 介导烯丙醇 **16** 的三氟甲基硫醇化的方法(Scheme 9)。该过程涉及在温和条件下通过 SCF_3 自由基加成和自由基 neophyl 重排串联过程,一步形成 $\text{C}(\text{Ar})-\text{C}(\text{sp}^3)$ 和 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{S}$ 键。该方法适用于大多数对称和非对称 α,α -二芳基烯丙醇底物。鉴于含氟化合物作为生物活性剂被频繁使用,这种方法为药物开发和精细化学品的合成提供了一种有效的方法。



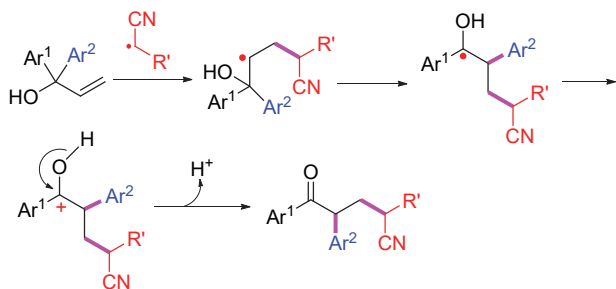
图式 9 三氟甲烷硫醇银介导烯丙醇的三氟甲基硫醇化反应

Scheme 9 AgSCF_3 -mediated trifluoromethylthiolation of allyl alcohol

2 烷基脒自由基

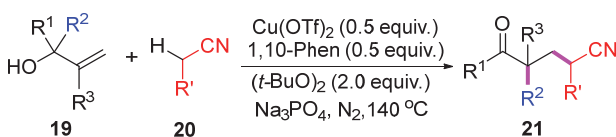
脒是合成酰胺、伯胺、脍、酮和羧酸的通用中间体。特别是,酮脒在各种杂环和生物活性化合物的合成中具有重要作用。因此,化学工作者们已经进行了广泛的研究工作,以开发实用的方法来快速制备酮脒类化合物^[14]。

2015年,祝介平课题组^[15]发展了一种铜催化烯丙醇 **19** 与烷基脒 **20** 的氟烷基化反应(Schemes 10, 11)。该反应涉及烷基脒自由基的形成,随后与烯丙醇进行分子间加成及邻位芳基的迁移,同时产生羰基官能团以完成多步串联过程。根据实验结果,作者发现,贫电子芳基优先于富电子芳基发生1,2-迁移,这一点和 neophyl 重排的机制相符合。该反应策略为获得含有季碳中心的功能化酮提供了一种有效的途径。



图式 10 烯丙醇氰烷基化反应机理

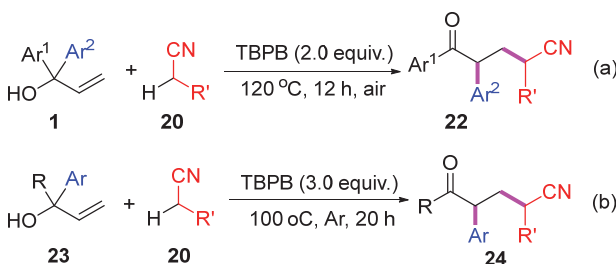
Scheme 10 Possible mechanism of cyanoalkylation of allyl alcohols



图式 11 铜催化烯丙醇与烷基腈的氰烷基化反应

Scheme 11 Cu-catalyzed cyanoalkylation of allyl alcohols with alkyl nitriles

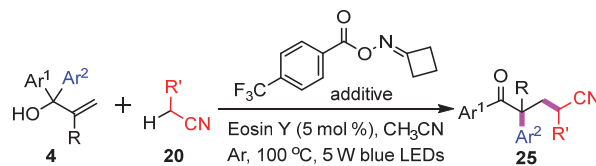
2015 年, 徐小平和纪顺俊等^[16]报道了一种过氧化苯甲酸叔丁酯(TBPB)介导的烯丙醇 **1** 与乙腈的氰烷基化反应(Scheme 12a). 遗憾的是, 作者并未提及烷基取代烯丙醇的反应情况. 作为自由基引发的 C(sp³)-H 键官能化的延续, 作者还尝试了 α,α -二芳基烯丙醇与简单烷烃的反应. 同年, 汪秋安和李金恒课题组^[17]通过提高 TBPB 的使用量, 降低反应温度至 100 °C, 报道了类似的烯丙醇烷基腈化反应(Scheme 12b). 该工作突破了底物局限, 成功实现了烷基取代烯丙醇合成相应的酮化合物, 同时, 对于不对称的烯丙醇类化合物, 在该反应条件下有更好的选择性. 不过二者的工作都存在一定的局限性, 除了乙腈之外, 其余取代的烷基腈的效果都较差, 这在一定程度上限制了该方法的应用.



图式 12 TBPB 介导烯丙醇与乙腈的氰烷基化反应

Scheme 12 TBPB-mediated of allyl alcohols with acetonitrile

2018 年, 刘宇和周全等^[18]报道了一种可见光诱导烯丙醇 **4** 与烷基腈 **20** 的氰烷基化反应(Scheme 13). 作者采用环丁酮腈酯化合物作为自由基源, 协助烷基腈产生自由基, 进而发生后续的反应. 动力学同位素实验结果表明, 乙腈的 C(sp³)-H 键断裂是该反应的决速步骤.

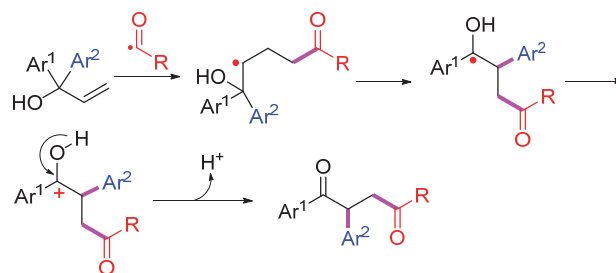


图式 13 可见光诱导烯丙醇与烷基腈的氰烷基化反应

Scheme 13 Visible-light-induced cyanoalkylation of allyl alcohols with alkyl nitriles

3 酰基自由基

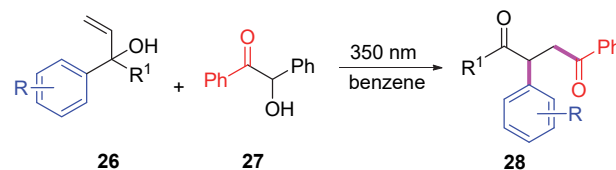
1,4-二羰基化合物因其在有机合成中的广泛应用, 尤其是天然产物和生物活性化合物的应用, 引起了广泛关注. 它们是一种用于合成 1,4-二醇以及五元杂环(如呋喃、吡咯、噻吩和硒吩)的通用结构单元(Scheme 14). 尽管每种方案都有其局限性, 但研究者们已经付出了巨大的努力来开发构建这种 1,4-二羰基化合物结构的有效方法^[19].



图式 14 烯丙醇酰基化反应机理

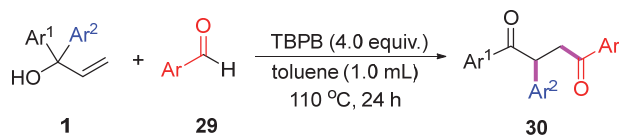
Scheme 14 Possible mechanism of acylation of allyl alcohols

2015 年, 杨超和夏吾炯等^[20]发展了一种紫外光促进烯丙醇 **26** 与 α -酮醇 **27** 的芳酰基化反应(Scheme 15). 对于含有对称取代基的底物, 在标准反应条件下能以良好的分离收率获得相应的产物. 对于不对称烯丙醇, 电子效应在芳基迁移中起重要作用, 缺电子芳基比富电子芳基优先发生迁移过程. 值得注意的是, 取代基含有环丙烷基时, 能以低收率分离得到相应的产物, 且环丙基保持不变. 该结果表明苯基迁移和酮的形成可能是同时进行的. 不足的是, 反应以苯为反应溶剂, 并且所需量较大.

图式 15 紫外光促进烯丙醇与 α -酮醇的芳酰基化反应

Scheme 15 UV light-mediated arylation of allyl alcohols with prop-2-en-1-ols

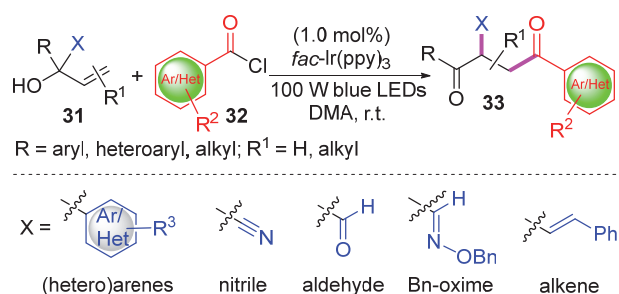
2018年,吴养洁课题组^[21]报道了无金属介导的 α,α -二芳基烯丙醇**1**与简单芳香醛**29**的氧化酰化反应,合成了一系列三芳基取代的1,4-二酮衍生物**30**(Scheme 16).在TBPB存在下,以良好至优异的收率获得所需的产物.该方法具有高区域选择性、广泛的官能团耐受性和原子经济性等优点.



图式 16 烯丙醇与芳基醛的氧化酰化反应

Scheme 16 Oxidative acylation of allyl alcohols with aryl aldehydes

2019年,Ngai等^[22]发展了室温条件下光催化芳酰氯**32**与未活化烯烃**31**合成 β -官能化不对称1,4-二酮**33**的方法(Scheme 17).在这种温和的反应条件下,不仅可以耐受众多官能团,还可以发生各种基团远距离迁移,这些基团包括(杂)芳烃、腈、醛、肟衍生物和碳碳双键.同时作者还描述了手性转移的效率、控制远端基团迁移的因素以及从二酮合成碳环和杂环骨架.机理研究表明,反应涉及未活化烯烃的光催化自由基芳酰化,随后进行远端基团迁移、氧化以及去质子化过程,从而得到所需要的二酮化合物.



图式 17 未活化烯烃的光催化自由基芳酰化反应

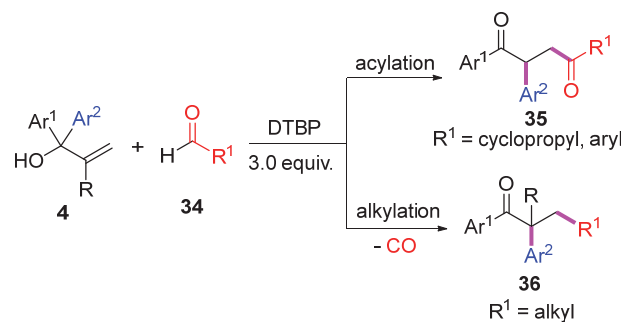
Scheme 17 Photocatalytic radical arylation of unactivated alkenes

2017年,潘长多课题组^[23]报道了无金属作用的 α,α -二芳基烯丙醇**4**与环丙基甲醛、芳基甲醛的自由基1,2-酰基化反应,以中等至良好的收率合成了1,4-二羰基化合物**35**.此外,以脂肪醛为反应底物时,则涉及到1,2-烷基芳基化过程,生成1,2-二芳基-3-烷基丙酮衍生物**36**(Scheme 18).这种现象的发生可能与上述两种情况所涉及的相应自由基中间体的相对稳定性有关.

4 烷基自由基

2014年,徐小平和纪顺俊等^[24]发展了一种TBPB促

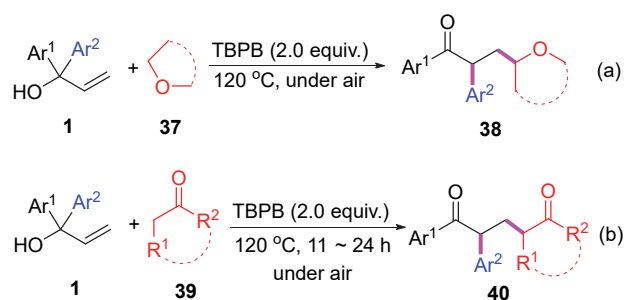
进的 α,α -二芳基烯丙醇**1**与醚(环状和开链醚)**37**的自由



图式 18 烯丙醇与醛的自由基1,2-烷基芳基化/酰基芳基化

Scheme 18 Radical 1,2-alkylarylation/acylarylation of allyl alcohols with aldehydes

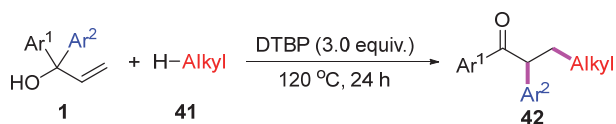
基烷基化反应,可直接获得 α -芳基- β -烷基化羰基酮化合物**38**(Scheme 19a).该反应在无金属条件下,通过C(sp³)-H键功能化和1,2-芳基迁移过程,形成了两个新的C-C键.并且,该方法已成功应用于血清素拮抗剂的合成中.同年,利用相似的反应策略,该课题组^[25]报道了一种TBPB促进烯丙醇**1**与羰基化合物**39**的烷基化反应,该方法可用于快速制备一系列1,5-二羰基化合物**40**(Scheme 19b).简单的酮、酯和酰胺都可作为反应底物,反应的区域选择性由羰基化合物的性质精准控制.这种以简单的羰基衍生物为自由基前体的反应,补充了金属介导的反应,而这些反应通常采用了活化或预功能化的化合物.



图式 19 TBPB促进烯丙醇与醚的自由基烷基化反应

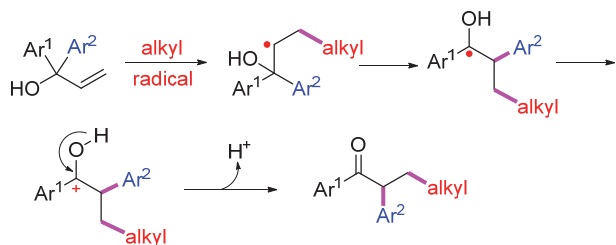
Scheme 19 TBPB-promoted radical alkylation reaction of allyl alcohols with ethers

2015年,韩建林等^[26]提出了一种二叔丁基过氧化物(DTBP)促进的 α,α -二芳基烯丙醇**1**与简单烷烃**41**的自由基烷基化反应(Scheme 20).通过C(sp³)-H键官能化和1,2-芳基迁移串联过程一步形成新的C(Ar)-C(sp³)和C(sp³)-C(sp³)键(Scheme 21).该方法适用于广泛的简单烷烃底物与对称和不对称的 α,α -二芳基烯丙醇反应,以中等至优异的产率制备 α -芳基- β -烷基化羰基酮.值得注意的是,在该反应中观察到两种不同芳基的化学选择性迁移.



图式 20 DTBP 促进烯丙醇与烷烃的烷基化反应

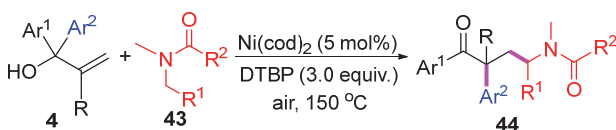
Scheme 20 DTBP-promoted radical alkylation reaction of allyl alcohols with alkanes



图式 21 烯丙醇的烷基化反应

Scheme 21 Possible mechanism of alkylation of allyl alcohols

2015 年, 涂永强课题组^[27]报道了通过自由基 1,2-芳基迁移过程, 用 α,α -二芳基烯丙醇 **4** 和 N,N -取代酰胺 **43** 进行镍催化的氧化 C(sp³)-H 官能化反应(Scheme 22). 该方法具有广泛的底物范围和出色的官能团耐受性. 值得注意的是, 在该条件下能以中等至良好的产率合成含有季碳中心的 γ -氨基酮.

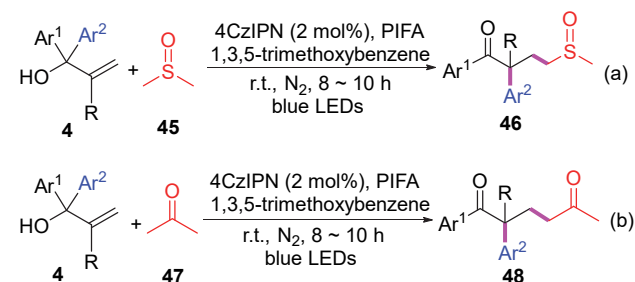


图式 22 镍催化烯丙醇与酰胺的烷酰胺化反应

Scheme 22 Ni-mediated alkanamidation of allyl alcohols with amides

亚磺类化合物是最通用的有机化合物之一, 它不仅在各种生物活性分子和天然产物中得到广泛应用, 而且通常用作合成各种重要化学品和治疗剂的有价值的片段^[28]. 2018 年, 蔡顺有等^[29]描述了在可见光照射、有机荧光团 4CzIPN 和高价碘(III)试剂的协同作用下, 由 α -芳基烯丙醇 **4** 和二甲基亚砜 **45** 合成 α -芳基- γ -甲基亚磺酰基酮 **46** (Scheme 23a). 这一发现确定了一种新的实用方法, 可以从现成的二甲基亚砜中获得 α -亚磺酰基自由基中间体. 随着亚砜在药物和生物领域的广泛应用, 可以在这种强大的活性物质上构想出更多的合成用途. 2020 年, 该课题组^[30]利用同样的策略, 通过光氧化还原催化的 C-H 键功能化策略, 直接从容易获得的丙酮 **47** 和 α -芳基烯丙醇 **4** 合成 1,5-二酮衍生物 **48** (Scheme 23b). 需要指出的是, 与之前报道的方法相比^[25], 这种方法避免了具有潜在爆炸性的过氧化物的使用, 并且底物无需预功能化, 在室温下即可有效地进行反应. 鉴于 1,5-二

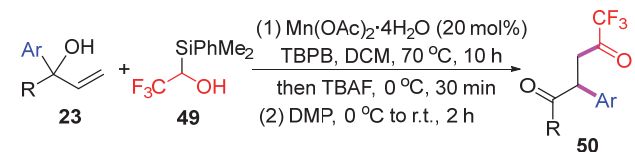
羰基化合物在化学和生物方面的广泛意义, 预计这些发现将在不久的将来, 找到应用并激发进一步的研究.



图式 23 可见光促进烯丙醇与二甲亚砜/丙酮的烷基化反应

Scheme 23 Visible-light-enabled oxidative alkylation of allyl alcohols with dimethyl sulfoxide/acetone

2021 年, 沈晓课题组^[31]发展了通过锰催化的自由基布鲁克重排和 Dess-Martin 氧化, 一锅两步法合成 1-三氟甲基-1,4-二酮 **50** 的方法(Scheme 24). 该方法也适用于合成 1-二氟甲基-1,4-二酮衍生物. 同时, 这些产物可有效地转化为氟烷基取代的呋喃、噻吩、吡咯和哒嗪等天然产物和药物中的重要结构片段. 由于杂环骨架和氟元素在药物开发中的重要性, 相信该方法不仅会吸引合成领域的兴趣, 还会吸引医药和农用化学品领域的兴趣.

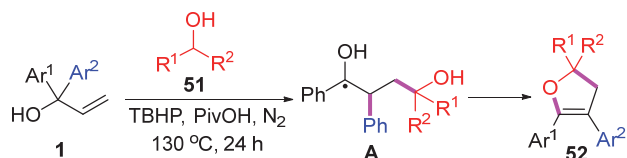


图式 24 锰催化烯丙醇自由基布鲁克重排反应

Scheme 24 Mn-catalyzed radical Brook rearrangement of allyl alcohols

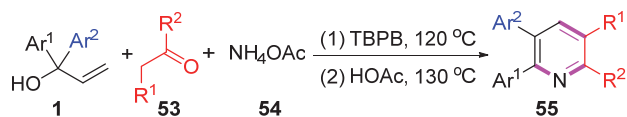
二氢呋喃及其衍生物是许多生物活性天然产物和药用分子的重要骨架^[32]. 此外, 它们还可作为一系列高度官能化四氢呋喃的有机中间体. 2016 年, 成江等^[33]报道了叔丁基过氧化氢(TBHP)促进的 α,α -二芳基烯丙醇 **1** 与仲醇 **51** 的环化反应, 以中等至良好的收率生成 2,2-二烷基-4,5-二芳基-2,3-二氢呋喃化合物 **52** (Scheme 25). 该过程涉及自由基加成和 1,2-芳基迁移串联过程. 另外, 环状仲醇也能很好地发挥作用, 为螺环化合物的合成提供了一种新方法. 2,3-二氢呋喃可进一步氧化为呋喃酮, 为含有呋喃酮骨架的生物活性分子的合成提供潜在途径.

2021 年, 褚雪强等^[34]发展了一种无金属条件下, 由 1,1-二芳基烯丙醇 **1**、酮 **53** 和乙酸铵 **54** 组成的三组分 [3+2+1] 环化反应, 以中等至良好的收率合成了多种 2,3-二芳基吡啶化合物 **55**, 并具有高区域控制性 (Scheme 26). 本方法的多功能性也被证明可用于合成



图式 25 烯丙醇与仲醇[3+2]环化反应

Scheme 25 [3+2] cyclization reaction of allyl alcohols with sec-alcohols



图式 26 烯丙醇、酮和乙酸铵的三组分[3+2+1]环化反应

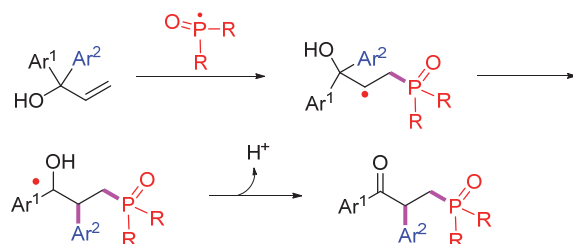
Scheme 26 Three-component [3+2+1] annulation of allyl alcohols, ketones and ammonium acetate

吡啶并环烷烃衍生物, 它们是具有生物和药物活性化合物的主要骨架. 该转化对各种重要的官能团或取代基(例如甲基、甲氧基、卤化物、三氟甲基)均表现出良好的耐受性. 本策略可作为现有构建多取代吡啶方法的一种替代方案.

5 磷酰基自由基

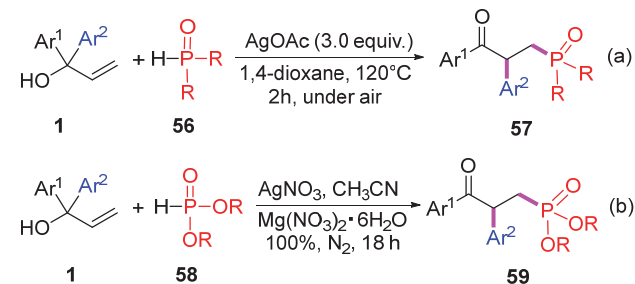
有机磷化合物是一种特殊而重要的化合物, 因其在医药和农用化学品、有机合成以及材料科学等领域的应用而受到广泛关注. 它们还被用作过渡金属催化和有机催化剂的优良配体. 因此, 人们对 C—P 键的有效构建产生了浓厚的研究兴趣(Scheme 27)^[35]. 2014 年, 徐小平和纪顺俊等^[36]描述了通过芳基的 1,2-迁移, 发展了银催化 α,α -二芳基烯丙醇 **1** 与二芳基氧磷 **56** 的磷酰化反应, 一步形成新的 C(Ar)—C(sp³)和 C(sp³)—P 键, 以中等至优异的产率获得了多种 α -芳基- β -次磷酰化羧基酮衍生物 **57** (Scheme 28a). 此外, 在反应中观察到两种不同芳基的化学选择性迁移. 不过, 磷酸二烷基酯作为反应物时, 几乎得不到目标产物. 同年, 黄萌萌和吴养洁等^[37]解决了这个不足, 借助硝酸银和硝酸镁催化剂的共同作用, 该课题组发展了银催化烯丙醇的碳磷酸化反应, 成功实现了一系列具有不同取代基的 γ -羧基磷酸酯衍生物 **59** 的合成(Scheme 28b).

2018 年, 张博课题组^[38]描述了一种可见光促进的烯丙醇 **4** 磷酰化反应(Scheme 29). 他们采用廉价的有机染料 Eosin Y 作为光催化剂, 这种转化在无金属和温和条件下进行, 以中等至良好的产率提供各种 β -芳基- γ -羧基磷氧化物 **61**. 值得注意的是, 在这个过程中既不需要过渡金属, 也不需要添加剂的使用. 此外, 使用该策略可以构建季碳中心. 晶体 X 射线分析也证实了该类化合物的结构. 为了证明该反应的实用性, 作者在可见光照射下开展了克级规模的反应, 并以 60% 的分离收率得到



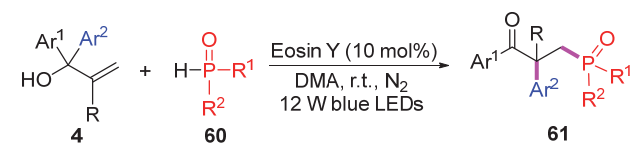
图式 27 烯丙醇磷酰基化反应机理

Scheme 27 The possible mechanism of phosphonylation of allyl alcohols



图式 28 银催化烯丙醇的碳磷酰化反应

Scheme 28 Silver-catalyzed carbonphosphorylation of allyl alcohols

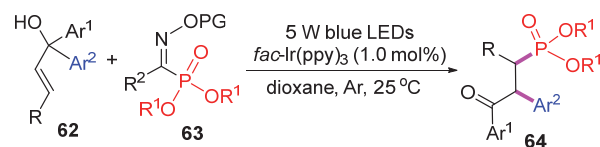


图式 29 可见光促进烯丙醇的碳磷酰化反应

Scheme 29 Visible-light-promoted carbophosphorylation of allyl alcohols

了目标产物.

2020 年, 杨尚东课题组^[39]展示了一种涉及光诱导产生磷自由基过程的半频哪醇重排策略来合成 γ -氧代磷酸酯 **64** (Scheme 30). 最重要的是, 这种转化避免了外部氧化剂的使用, 在阳光照射下即可取得很好的效果, 同时 γ -氧代磷酸酯容易衍生得到 γ -羟基磷酸, 凸显了该方法的合成价值.



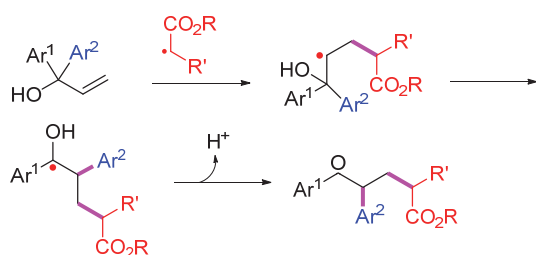
图式 30 可见光诱导磷自由基参与半频哪醇重排反应

Scheme 30 Visible-light-induced phosphorus radical involved semipinacol rearrangement reaction

6 烷基酯自由基

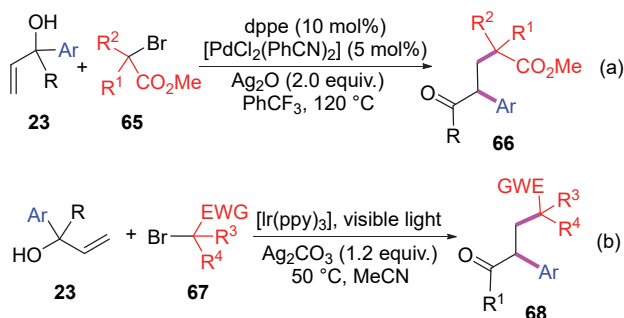
2015 年, Tambar 课题组^[40]发展了一种新的反应模式, 通过钯催化烯丙醇 **23** 与 α -溴代酯 **65** 的偶联反应,

生成芳基取代的1,5-二羰基衍生物 **66** (Schemes 31, 32a). 初步的机理研究倾向于自由基途径而不是经历有机钯中间体过程, 作者开展的(TEMPO)自由基捕获实验也验证了这一猜想. 尽管在所提出的机制中存在无环自由基的中介作用, 但同时他们获得了形成具有合成有用的1,3-立体诱导的无环1,5-二羰基产物的初步数据. 同年, 宋仁杰和李金恒等^[41]报道了通过可见光氧化还原催化 α -芳基烯丙醇 **23** 与 α -羰基烷基溴 **67** 的高效且实用的烷基化/1,2-芳基迁移串联反应(Scheme 32b). 与 Tambart^[40]课题组工作相比, 作者补充了 α -溴代酮的反应情况, 进一步完善了烯丙醇与 α -溴代羰基化合物的反应范围.



图式 31 烯丙醇的烷基酯化反应机理

Scheme 31 Possible mechanism of alkyl esterification of allyl alcohols

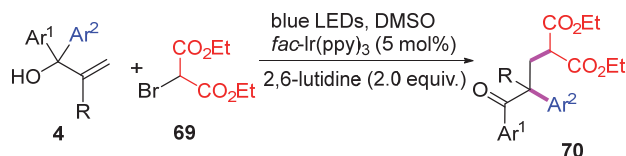


图式 32 烯丙醇与 α -溴代羰基物的交叉偶联反应

Scheme 32 Cross-coupling of allyl alcohols with α -bromo-carbonyls

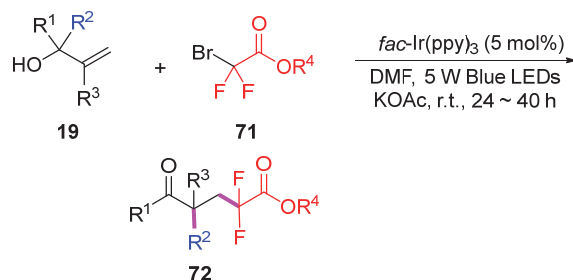
2015 年, 杨超和夏吾炯^[42]报道了可见光介导的烯丙醇 **4** 与 α -溴代丙二酸二乙酯 **69** 的芳基烷基化反应 (Scheme 33). 这种新型光催化方法的特点是操作简单、官能团耐受性好、反应条件温和、产率高. 不足之处在于, 反应时间较长, 通常需要几天才反应完全. 在该反应中观察到两个不同基团的选择性迁移, 一般而言, 缺电子基团优先于富电子基团迁移, 而邻位取代的芳环不发生迁移.

2015 年, 朱成建等^[43]发展了通过可见光促进烯丙醇 **19** 的自由基 1,2-芳基迁移的碳二氟烷基化反应 (Scheme 34). 它为功能化二氟取代-1,5-二羰基化合物 **72** 的合成提供了一种有效的方法. 此外, 作者还尝试了



图式 33 可见光介导的烯丙醇与 α -溴代丙二酸二乙酯的芳基烷基化反应

Scheme 33 Visible light-mediated arylalkylation of allyl alcohols with α -bromo diethyl malonate

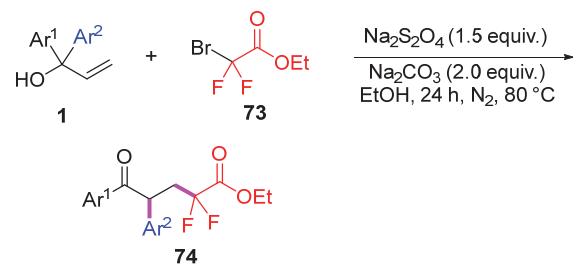


图式 34 可见光促进烯丙醇的碳二氟烷基化反应

Scheme 34 Visible light-promoted carbodifluoroalkylation of allyl alcohols

烯丙醇的三氟甲基化反应, 合成了一系列 β -三氟甲基 α -芳基酮衍生物.

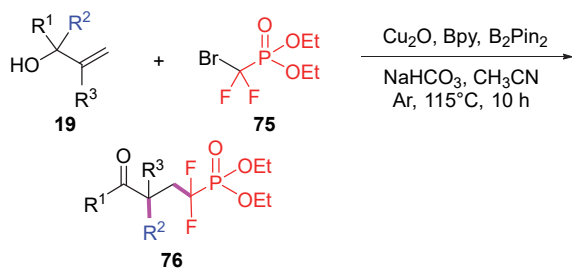
2021 年, 褚雪强等^[44]通过使用还原性的连二亚硫酸钠作为反应促进剂, 开发了无金属作用的 α,α -二芳基烯丙醇 **1** 与溴代二氟乙酸酯 **73** 的碳二氟烷基化反应 (Scheme 35). 通过分子间自由基加成和分子内 1,2-芳基迁移过程, 可轻松合成多种二氟-1,5-二羰基衍生物 **74**. 该方法具有操作简单、反应条件温和、官能团耐受性好等优点, 有望在药物化学中得到广泛应用.



图式 35 烯丙醇与溴二氟乙酸酯的碳二氟烷基化反应

Scheme 35 Carbodifluoroalkylation of allyl alcohols with bromodifluoroacetate

2020 年, 熊燕等^[45]提出了一种氧化亚铜催化烯丙醇 **19** 的膦酰基二氟甲基化反应 (Scheme 36). 该方法使用廉价的氧化亚铜, 反应成本低, 丰富了 1,2-二芳基烯丙醇的转化. 它为 C—C 键的构建和各种二氟甲基膦酸酯 **76** 的合成提供了一种易于操作的方法. 克级规模实验表明, 该方法具有一定的实用性.

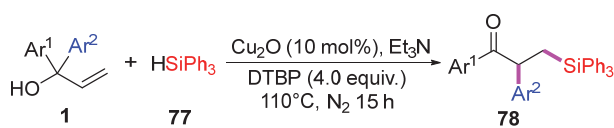


图式 36 氧化亚铜催化烯丙醇的膦酰基二氟甲基化反应

Scheme 36 Cu₂O-catalyzed phosphonyldifluoromethylation of allyl alcohols

7 其它自由基

近年来, 有机硅化合物因其在构建复杂有机分子中的重要作用而变得越来越有吸引力. 其中, β -硅基羰基化合物是有机合成中有用的结构单元和反应前体^[46]. 2015 年, 成江课题组^[47]发展了一种铜催化 α,α -二芳基烯丙醇 **1** 的自由基 1,2-芳基迁移反应, 从而以中等至高产率生成 β -硅烷基羰基化合物 **78** (Scheme 37). 同时, 作者探索了硅烷的适用范围, 与三苯基硅烷类似, 二苯基甲基、苯基二甲基、三乙基、三异丙基和三己基硅烷等底物都能发生反应, 并以中等至良好的产率得到 β -硅烷基酮衍生物.

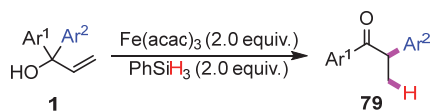


图式 37 铜催化烯丙醇的硅基化反应

Scheme 37 Cu-catalyzed silication of allyl alcohols

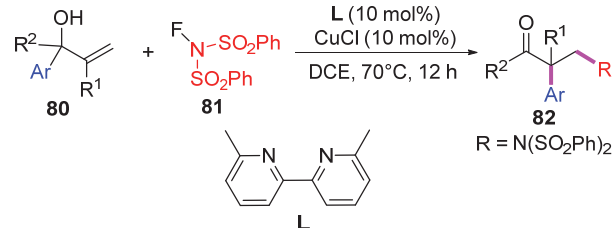
2016 年, 崔孙良等^[48]提出了一种 Fe(III)介导的 α,α -二芳基烯丙醇 **1** 通过自由基 1,2-芳基迁移生成酮 **79** 的方法 (Scheme 38). 迁移规律清晰, 产物可预测. 此外, Fe(acac)₃ 既作为烯炔氢原子转移的引发剂, 又可作为氧化剂.

2017 年, 李萍和张博等^[49]发展了一种铜催化胺化诱导的烯丙醇 1,2-迁移反应 (Scheme 39). *N*-氟苯磺酰亚胺 (NFSI) **81** 用作胺化试剂. 在这种转化中, 烷基、芳基取代基都可以有效地进行 1,2-碳原子迁移, 从而为制备多种曼尼希碱提供了一条高效而有力的途径. 该反应具



图式 38 三价铁介导的烯丙醇自由基 1,2-芳基迁移反应

Scheme 38 Fe(III)-mediated radical 1,2-aryl migration of allyl alcohols



图式 39 铜催化胺化诱导的烯丙醇 1,2-迁移反应

Scheme 39 Cu-catalyzed amination-induced 1,2-migration of allyl alcohols

有底物范围广、操作简单、实用性强等特点.

8 结论与展望

综上所述, 近年来基于自由基介导的 α,α -二芳基烯丙醇 1,2-芳基迁移反应, 取得了较大的进展, 这些方法为 β -官能化羰基化合物的合成提供了有效路径. 对于不对称二芳基烯丙醇, 可以总结出初步的迁移规律: 贫电子芳烃比富电子芳烃优先迁移, 含对位取代芳环优先于邻位发生迁移. 虽然烯丙醇的迁移反应取得了一定进展, 我们认为还需关注以下几点: (1) 二烷基取代烯丙醇底物尚未取得实质性突破, 并且不对称烯丙醇底物的选择性较差; (2) β -官能化羰基产物的应用还不够重视, 是否能通过相应的手段应用于药物分子的合成中; (3) 在已报道的方法中, 大多数都通过使用过渡金属催化剂或者过量的过氧化物来促使反应发生, 虽然目前光催化合成法已经逐步趋于成熟, 但是对于电催化等绿色合成方法的发展还处于探索阶段. 我们可以期待, 在科研工作者的不懈努力下, 将会开发出更多关于 β -官能化羰基化合物的绿色合成方法.

References

- (a) Zhang, D.; Zhang, Y.; Wu, H.; Gong, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 7450.
(b) Zhang, X.; Zhang, Z.; Song, J.; Wang, Z. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 7921.
(c) Guo, G.; Yuan, Y.; Wan, S.; Cao, X.; Sun, Y.; Huo, C. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 2990.
(d) Xing, Y.; Li, C.; Meng, J.; Zhang, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ye, Y.; Sun, K. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3913.
- (a) Li, H.; Zhang, F.; Tu, Y.; Zhang, Q.; Chen, Z.; Chen, Z.; Li, J. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1839.
(b) Wang, B.; Tu, Y.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1207.
(c) Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3615.
(d) Liu, Y.; Tse, Y.; Kwong, F.; Yeung, Y. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4435.
- (a) Wu, P.; Wu, K.; Wang, L.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5450.
(b) Weng, W.-Z.; Zhang, B. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 10934.
(c) Fang, J.; Dong, W.-L.; Xu, G.-Q.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4480.
(d) Tian, T.; Wang, X.; Lv, L.; Li, Z. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 14637.
- (a) Chen, Z.; Bai, W.; Wang, S.; Yang, B.; Tu, Y.; Zhang, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9781.
(b) Kang, J.; Tu, Y.; Dong, J.; Chen, C.; Zhou, J.; Ding, T.; Zai, J.; Chen, Z.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2536.

- [5] Liu, X.; Xiong, F.; Huang, X.; Xu, L.; Li, P.; Wu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962.
- [6] Egami, H.; Shimizu, R.; Usui, Y.; Sodeoka, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7346.
- [7] Huang, H.; Yan, H.; Gao, G.; Yang, C.; Xia, W. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 674.
- [8] Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683.
- [9] Cai, S.; Tian, Y.; Zhang, J.; Liu, Z.; Lu, M.; Weng, W.; Huang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4084.
- [10] Wang, H.; Xu, Q.; Yu, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2224.
- [11] Guan, Z.; Wang, H.; Huang, Y.; Wang, Y.; Wang, S.; Lei, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4619.
- [12] Zhang, Y.; Ren, Z.; Liu, Y.; Wang, Z.; Li, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5192.
- [13] Liu, K.; Jin, Q.; Chen, S.; Liu, P. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 1546.
- [14] (a) Wu, G.; Deng, Y.; Wu, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10510.
(b) Qi, L.; Li, R.; Yao, X.; Zhen, Q.; Ye, P.; Shao, Y.; Chen, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1097.
(c) Gao, Y.; Quan, Y.; Li, Z.; Gao, L.; Zhang, Z.; Zou, X.; Yan, R.; Qu, Y.; Guo, K. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 183.
- [15] Bunescu, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3132.
- [16] Chu, X.; Meng, H.; Zi, Y.; Xu, X.; Ji, S. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 216.
- [17] Li, Y.; Liu, B.; Li, H.; Wang, Q.; Li, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1024.
- [18] Wang, Q.; Chen, Z.; Zhou, C.; Xiong, B.; Zhang, P.; Yang, C.; Liu, Y.; Zhou, Q. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4551.
- [19] (a) Setzer, P.; Beauseigneur, A.; Pearson-Long, M. S. M.; Bertus, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8691.
(b) Huang, S. L.; Kötzner, L.; De, C. K.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3446.
- [20] Zheng, L.; Huang, H.; Yang, C.; Xia, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1034.
- [21] Li, Y.; Leng, Y.; Wang, S.; Gao, Y.; Lv, H.; Chang, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 4407.
- [22] Sarkar, S.; Banerjee, A.; Yao, W.; Patterson, E. V.; Ngai, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10358.
- [23] Pan, C.; Ni, Q.; Fu, Y.; Yu, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7683.
- [24] Chu, X.; Meng, H.; Zi, Y.; Xu, X.; Ji, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9718.
- [25] Chu, X.; Meng, H.; Zi, Y.; Xu, X.; Ji, S. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 17198.
- [26] Zhao, J.; Fang, H.; Song, R.; Zhou, J.; Han, J.; Pan, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 599.
- [27] Song, R.; Tu, Y.; Zhu, D.; Zhang, F.; Wang, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 749.
- [28] (a) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5832.
(b) Wojaczynska, E.; Wojaczynski, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4303.
- [29] Lu, M.; Qin, H.; Lin, Z.; Huang, M.; Weng, W.; Cai, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7611.
- [30] Lin, Z.; Lu, M.; Liu, B.; Gao, J.; Huang, M.; Gan, Z.; Cai, S. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 16031.
- [31] Zhu, Z.; Chen, X.; Liu, S.; Zhang, J.; Shen, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 4927.
- [32] (a) Dong, X.; Wang, W.; Li, H.; Xu, Q.; Ye, L.; Li, X.; Zhao, Z.; Li, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3260.
(b) Victoria-Miguel, J.; García-Santos, W. H.; Cordero-Vargas, A. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9088.
- [33] Hu, W.; Sun, S.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4399.
- [34] Ge, D.; Luo, X.; Tang, X.; Pang, C.; Wang, X.; Chu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2277.
- [35] (a) Banerjee, I.; Panda, T. K. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6571.
(b) Hore, S.; Singh, R. P. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 498.
- [36] Chu, X.; Zi, Y.; Meng, H.; Xu, X.; Ji, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7642.
- [37] Mi, X.; Wang, C.; Huang, M.; Wu, Y.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8394.
- [38] Yin, Y.; Weng, W.; Sun, J.; Zhang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2356.
- [39] Wang, C.; Huang, X.; Liu, X.; Gao, S.; Zhao, B.; Yang, S. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 677.
- [40] Yu, Y.; Tambar, U. K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2777.
- [41] Li, Y.; Liu, B.; Ouyang, X.; Song, R.; Li, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1457.
- [42] Huang, H.; Yan, H.; Yang, C.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4910.
- [43] Xu, P.; Hu, K.; Gu, Z.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7222.
- [44] Ge, D.; Wang, X.; Chu, X. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *70*, 153002.
- [45] Hu, L.; Deng, Q.; Zhou, Y.; Zhang, X.; Xiong, Y. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130949.
- [46] (a) Matsuda, Y.; Tsuji, Y.; Fujihara, T. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4648.
(b) Zhang, Y.; Guo, J.; Han, J.; Zhou, X.; Cao, W.; Fu, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6412.
- [47] Peng, H.; Yu, J.; Jiang, Y.; Cheng, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10299.
- [48] Deng, Z.; Chen, C.; Cui, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93753.
- [49] Weng, W.; Sun, J.; Li, P.; Zhang, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9752.

(Lu, Y.)