

伯醇的脱羟甲基反应的研究进展

陈新强 张敬*

(武汉大学高等研究院 武汉 430000)

摘要 伯醇来源广泛且廉价易得, 是生产各种化学品, 如农用化学品、食品添加剂、香料和药物等的重要化工原料. 伯醇的脱羟甲基反应是一种利用伯醇制备少一个碳原子的碳氢化合物的方法, 在生物质降解和药物合成等方面有着广泛的应用, 引起了有机化学家的关注. 根据反应类型综述了伯醇的脱羟甲基反应的发展, 根据反应特点分为四个部分综述: 过渡金属催化脱羟甲基转化为甲烷和水的反应、过渡金属催化脱羟甲基转化为一氧化碳和氢气的反应、过渡金属催化脱羟甲基转化为甲醛的反应、无过渡金属脱羟甲基转化为甲酸和水的反应. 主要从反应体系、适用范围、反应机理等方面阐述了伯醇的脱羟甲基反应的研究进展.

关键词 伯醇; 脱羟甲基; 过渡金属催化; 碳氢化合物

Progress in the Study of Dehydroxymethylation of Primary Alcohol

Chen, Xinqiang Zhang, Jing*

(The Institute for Advanced Studies, Wuhan University, Wuhan 430000)

Abstract Primary alcohols are abundant and readily available, which have been widely used as feedstock chemicals for the synthesis of agrochemicals, food additives, fragrances, pharmaceuticals and so on. The dehydroxymethylation reaction is an effective strategy to prepare hydrocarbons with one less carbon atom from primary alcohols, which has attracted tremendous attentions of many organic chemists and applied in biomass degradation and drug synthesis. The development of dehydroxymethylation of primary alcohol on the base of the reaction characters is reviewed, including transition-metal catalyzed dehydroxymethylation to access methane and water, transition-metal catalyzed dehydroxymethylation to produce carbon monoxide and hydrogen, transition-metal catalyzed dehydroxymethylation to generate formaldehyde, as well as transition-metal free dehydroxymethylation to furnish formic acid and water. Each type of reaction is systematically summarized according to the catalytic system, the substrates scope and reaction mechanism.

Keywords primary alcohol; dehydroxymethylation; transition-metal catalyzed; hydrocarbon

醇类化合物作为大宗化学品, 来源广泛且廉价易得, 可以用来合成各种化学品^[1-7]. 近年来, 醇类化合物在燃料、化工和环境保护等诸多领域有着重要的应用价值^[8-12]. 因此, 对醇类化合物的研究吸引了大量的关注. 脱羟甲基是一种利用伯醇制备少一个碳原子的碳氢化合物的方法, 它可将丰富的醇类化合物转化为增值产品^[13-25].

近些年来, 随着人们对环境问题以及资源危机(特别是化石资源)问题的日益重视, 寻求新的可再生能源来替代化石资源等势在必行^[2]. 因此, 生物质如糖类、木质素等资源的开发利用越来越重要^[26-34]. 生物质大多具有较高的含氧量, 想要将生物质开发利用以替代化石燃

料, 需要对生物质进行脱氧. 加氢脱氧被认为是脱氧的有效方法, 但是该方法通常需要在高压氢气下进行. 在无氢脱氧反应中, 脱羟甲基反应能将伯醇转化为减少一个碳原子的碳氢化合物, 同时产生一氧化碳和氢气, 可以用作能源^[35]. 因此, 伯醇的脱羟甲基是将生物质衍生的含氧化合物转化为碳氢燃料的一种非常有前途的策略^[36].

目前, 伯醇的脱羟甲基反应主要分为两类方法: 第一种是传统的两步法, 首先, 使用氧化剂将伯醇氧化为相应的醛, 然后醛经过脱羰反应生成少一个碳原子的碳氢化合物^[37-53]. 该方法具有底物范围宽广的优点, 但是主要存在以下不足: (1)反应通常需要两步完成, 步骤经

* Corresponding author. E-mail: jzhangwhu@whu.edu.cn

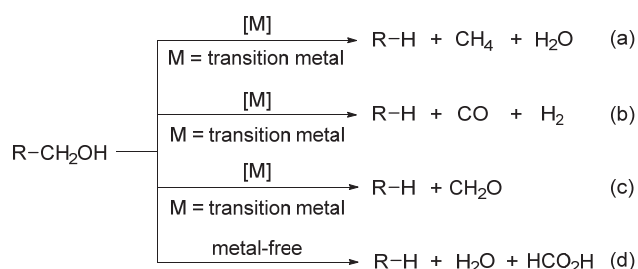
Received March 4, 2023; revised April 4, 2023; published online April 13, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071185, 22271224), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2042019kf0008) and the Wuhan University Startup Funding.

国家自然科学基金(Nos. 22071185, 22271224)、中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2042019kf0008)和武汉大学启动基金资助项目.

济性差; (2)反应条件苛刻, 需要在高温下进行. 第二种是一步实现伯醇的脱羟甲基反应^[2-5], 该方法相比于前一种具有步骤少的优点, 但是该方法大多需要过渡金属催化剂的参与, 除了增加成本, 也会存在金属残留的问题.

2016年, Maiti 课题组^[5]系统地综述了金属催化的去官能团化反应, 从化学计量反应到催化反应的发展过程及其在有机合成化学中的应用. 到2020年, 金伟伟和刘晨江等^[2]介绍近20年来不同金属介导的去官能团化反应在有机合成中的应用及其催化反应机理. 尽管这两篇综述均涉及伯醇的脱羟甲基反应, 但是并未进行系统性介绍. 本篇综述根据伯醇脱羟甲基的反应特点与产物类型将其分为以下四种: 过渡金属催化脱羟甲基转化为甲烷和水的反应(Scheme 1a), 过渡金属催化脱羟甲基转化为一氧化碳和氢气的反应(Scheme 1b), 过渡金属催化脱羟甲基转化为甲醛的反应(Scheme 1c), 无过渡金属脱羟甲基转化为甲酸和水的反应(Scheme 1d). 本文将从这四个方面系统地介绍伯醇的脱羟甲基反应在有机合成中的应用及其催化反应机理. 通过对该类反应的总结归纳, 推动此类反应的进一步深入研究.



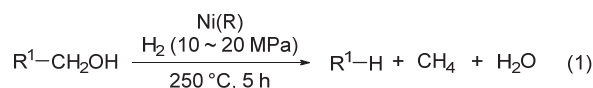
图式 1 伯醇脱羟甲基的方法

Scheme 1 Methods for dehydroxymethylation of primary alcohol

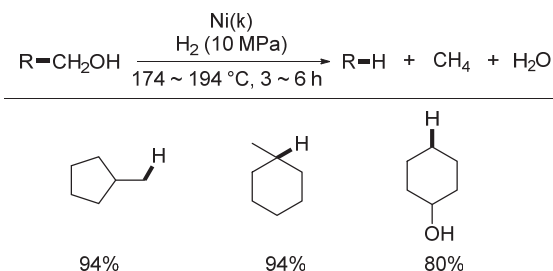
1 过渡金属催化脱羟甲基转化为甲烷和水的反应

早期, 伯醇的脱羟甲基反应的研究集中在异相过渡金属催化反应, 主要是金属镍催化的伯醇脱羟甲基氢化反应, 生成一个碳原子的碳氢化合物甲烷和水. 早在1913年, Van Senden 等^[54]使用镍催化剂, 在高压氢气条件下于220 °C高温下将正庚醇转化为正己烷, 并伴随产生甲烷和水. 在没有氢气条件下则产生己烯和己烷的混合物. 1932~1933年, Adkins 等^[55-57]在氢气和高温条件下, 使用雷尼镍(Ni(R))作为非均相催化剂, 实现了烷基伯醇的脱羟甲基氢化反应(Eq. 1). 在该催化体系中, 1-十二烷基醇、1-十四烷基醇、1-十八烷基醇和3-环己基-1-丙醇等烷基伯醇均能以较高的产率获得相应的烷烃产物. 此外, 他们发现仲醇能够在该催化体系下发生

C—O 键断裂生成脱羟基产物.



1949年, Meisinger 等^[58]研究了一系列金属镍催化剂对伯醇裂解的影响. 他们发现正丁醇在 Nickel-Kieselguhr (Ni(k))的作用下可以脱除羟甲基获得丙烷. 当镍催化剂掺杂其他金属或金属氧化物, 如铜、三氧化二铝和氧化锆等, 会导致催化剂的催化效率降低、丙烷的产量下降或生成其他化合物. 1951年, Pines 课题组^[59]研究了不同的镍催化剂对伯醇的脱羟甲基氢化反应的影响. 以3,3-二甲基丁醇的反应为例, 在Ni(k)或Ni(R)催化下, 3,3-二甲基丁醇发生脱羟甲基氢化反应; 在NiO-Al₂O₃催化下, 能够得到脱羟甲基氢化、脱羟甲基异构化和脱羟基产物, 其中Al₂O₃是导致脱羟甲基异构化反应的关键因素. 同年, 该课题组^[60]使用Ni(k)、Ni(R)和Ni-Al₂O₃作为非均相催化剂, 对萜类化合物的脱羟甲基氢化反应进行了研究. 二氢诺卜醇和6,6-二甲基-二环[3.1.1]庚-2-烯-2-乙醇等萜类化合物均能以良好的产率获得脱羟甲基产物, 且不会发生异构化. 该方法可应用于难以制备的碳氢化合物的合成. 1953年, Ipatieff 等^[61]以环丁基甲酸为原料, 先后经过还原和脱羟甲基氢化两步合成制备环丁烷. 与以往的合成方法相比, 该方法具有产量高、纯度高等优点, 可以很好地用于烷基环丁烷的合成. 1954年, 他们^[62]使用Ni(k)作为催化剂, 实现了五元和六元环烷基甲醇的脱羟甲基氢化反应(Scheme 2). 2-环戊基乙醇、(1-甲基环己基)甲醇和4-(羟甲基)环己醇均能以优良的产率得到脱羟甲基产物, 而且没有异构化产物生成.

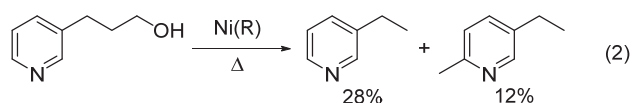


图式 2 镍催化伯醇的脱羟甲基氢化反应

Scheme 2 Nickel catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

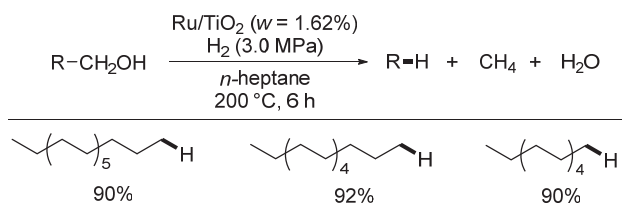
1955年, Postl 等^[63]探索了有机添加剂对镍催化伯醇的脱羟甲基氢化与脱羟基反应的化学选择性的影响. 研究发现, 含硫化合物的加入使伯醇主要发生脱羟基反应. 根据相关实验研究结果, 作者认为还原脱羟基反应是通过酸性机制进行的, 醇的脱水很可能是该反应的中

间步骤;含硫化合物能够增加镍催化剂的酸性,从而促进伯醇的脱羟基反应的发生. 1967年, Francis等^[64]使用Ni(R)作为催化剂,探索了吡啶取代的伯醇的脱羟甲基氢化反应(Eq. 2). 不同于上述所报道生成单一脱羟甲基产物,他们发现3-吡啶丙醇在该催化体系下生成了3-乙基吡啶和3-乙基-6-甲基吡啶. 通过对该反应体系进一步研究,确定了催化剂与吡啶的比例不仅影响反应的速度,还影响产物的形成. 此外,他们对吡啶的 α -甲基化的机理进行了一系列研究,结果表明吡啶的 α -甲基化反应发生在催化剂表面,且发生在一氧化碳完全氢化脱氧为甲基或亚甲基等物种后.



1970年, Masayoshi课题组^[65]探索了不同金属催化剂对苯甲醇的脱氢、脱羟基和脱羟甲基氢化反应的影响. 他们发现苯甲醇在含镍的非均相催化剂催化下,才能脱除羟甲基获得产物苯;其他金属催化剂以脱羟基产物或脱氢产物为主. 1979年, Schleyer等^[66]使用Ni-Al₂O₃作为非均相催化剂,实现了金刚烷甲醇的脱羟甲基氢化反应.

除了上述含镍的非均相催化剂外,近些年含有过渡金属钌或钯的非均相催化剂也陆续被合成,并用于伯醇的脱羟甲基氢化反应. 2015年, Guan课题组^[67]报道了一种二氧化钛负载的金属钌(Ru/TiO₂)催化的烷基伯醇的脱羟甲基氢化反应. 作者使用Ru/TiO₂作为催化剂,以正庚烷作为溶剂,在高压氢气条件下,烷基伯醇于200 °C反应6 h,能够以较高的产率得到脱羟甲基产物(Scheme 3). 同时,作者在该催化体系中检测到了少量脱羟基副产物的生成. 作者研究发现提高反应体系的温度或增大氢气的压力能够提高反应的速率. 该反应实现了长链烷基伯醇(例如1-十六醇、1-十四醇等)向相应烷烃的转化,对研究生物质转化为燃料和化学原料具有重要意义. 理论计算结果表明该反应的过程可以分为三个部分:(1)醇的C—O与 α -C—C键的断裂,(2)裂解所得到的物种的氢化,(3)醇的 α -C—C键断裂产生的CO被氢化生成甲烷和水. 其中醇的C—O键的断裂是导致脱

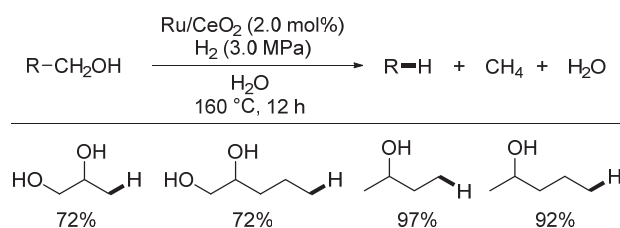


图式3 Ru/TiO₂催化伯醇的脱羟甲基氢化反应

Scheme 3 Ru/TiO₂ catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

羟基副产物生成的关键.

2017年, Kaneda等^[68]使用氧化铈负载的钌纳米颗粒(Ru/CeO₂)作为非均相催化剂,在水中实现了伯醇的脱羟甲基氢化反应(Scheme 4). 他们在水中使用Ru/CeO₂作为催化剂,在高压氢气条件下,伯醇于160 °C反应12 h,能够以中等至较高的产率得到脱羟甲基产物. 在该催化体系下,多羟甲基取代的烷基伯醇可以选择性地脱除一个羟甲基,例如1,2,4-丁三醇选择性脱去一个羟甲基生成丙二醇. 此外,通过该反应体系能够选择性地裂解酯基、羧基和羟甲基的 α -C—C键,实现了含氧生物衍生物的高选择性碳碳键的裂解,为从生物衍生物合成有价值的化学物质提供了新途径.



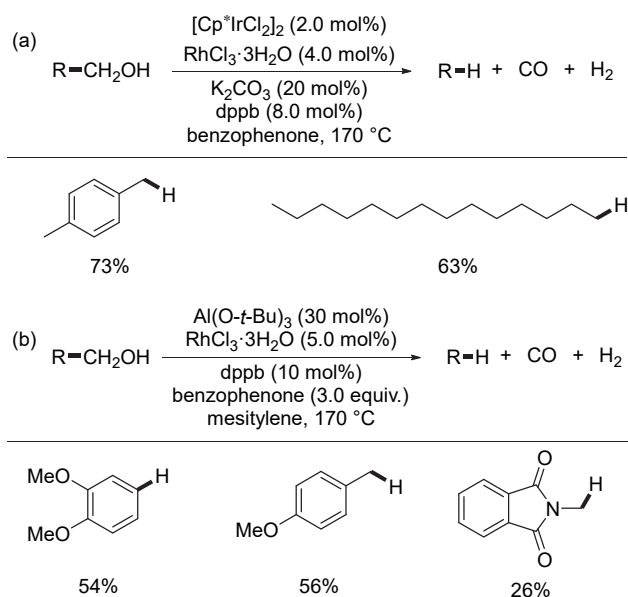
图式4 Ru/CeO₂催化伯醇的脱羟甲基氢化反应

Scheme 4 Ru/CeO₂ catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

2 过渡金属催化脱羟甲基转化为一氧化碳和氢气的反应

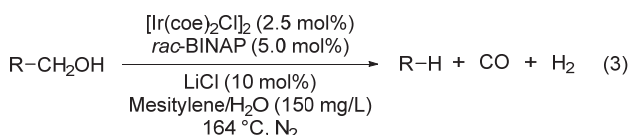
合成气由一氧化碳和氢气组成,是化工和能源工业的重要原料;合成气为可持续能源的发展提供了巨大的机遇^[36]. 因此,伯醇脱羟甲基转化为一氧化碳和氢气的研究吸引了广泛关注. 1985年, Orchin等^[69]发现3,3-二苯基-1-丙醇在八羰基二钴的催化下可以获得少量的脱羟甲基产物,并释放一氧化碳和氢气. 到2006年, Madsen课题组^[37]使用过渡金属铱和铑组成的双金属催化体系,在高温下实现了伯醇的脱羟甲基反应(Scheme 5). 作者使用[Cp*IrCl₂]₂和RhCl₃·H₂O为催化剂,碳酸钾为添加剂,1,4-双(二苯基膦)丁烷作为配体,二苯甲酮为溶剂,伯醇于170 °C下反应得到烷烃产物、一氧化碳和氢气(Scheme 5a). 作者使用Al(O-*t*-Bu)₃和RhCl₃·H₂O为催化剂,实现了富电子苄醇化合物的脱羟甲基反应(Scheme 5b). 该反应体系可以用于长链烷基伯醇的脱羟甲基反应,为后续生物质降解和复杂药物分子的合成研究提供了有效的方法. 但是,作者对两种过渡金属的作用以及反应机理没有进行详细的研究.

2012年, Madsen课题组^[70]对上述反应体系进行改进,使用单一金属铱催化剂实现了伯醇的脱羟甲基反应(Eq. 3). 作者使用[Ir(coc)₂Cl]₂作为催化剂,1,1'-联苯-2,2'-双二苯膦作为配体,氯化锂(LiCl)作为添加剂,以含



图式 5 双金属催化伯醇的脱羟甲基氢化反应

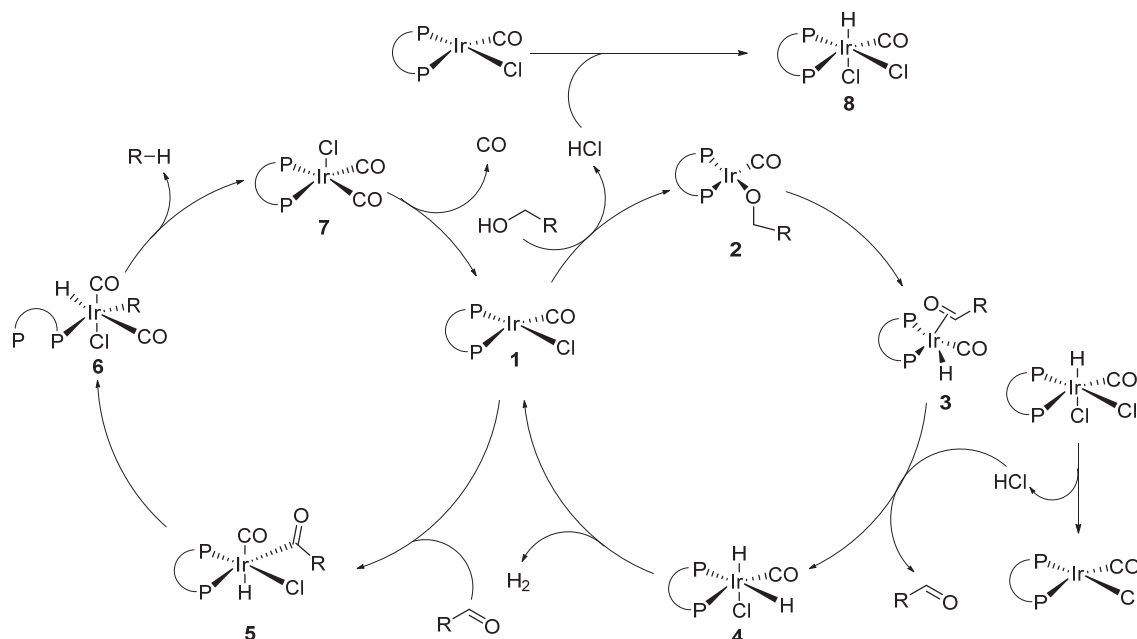
Scheme 5 Bimetallic catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol



有水(150 mg/L)的均三甲苯作为溶剂, 于 164 $^\circ\text{C}$ 下实现了伯醇向少一个碳原子的碳氢化合物的转化, 并伴随有氢气和一氧化碳的生成。作者发现加入催化量的 LiCl 可以提高催化剂的转化频率(TOF)。该催化体系具有良

好的底物范围, 苄醇或脂肪醇均能以良好的产率得到芳烃或脂肪烃产物。此外, 该催化体系具有良好的官能团兼容性, 例如酯基、烯基、醚、杂环和卤素等官能团均可兼容。作者对反应机理进行了初步的研究, 根据相关的实验结果提出该催化体系的反应过程: 首先伯醇脱氢生成相应的醛, 然后进行脱羧, 生成少一个碳原子的碳氢化合物并释放一氧化碳和氢气。

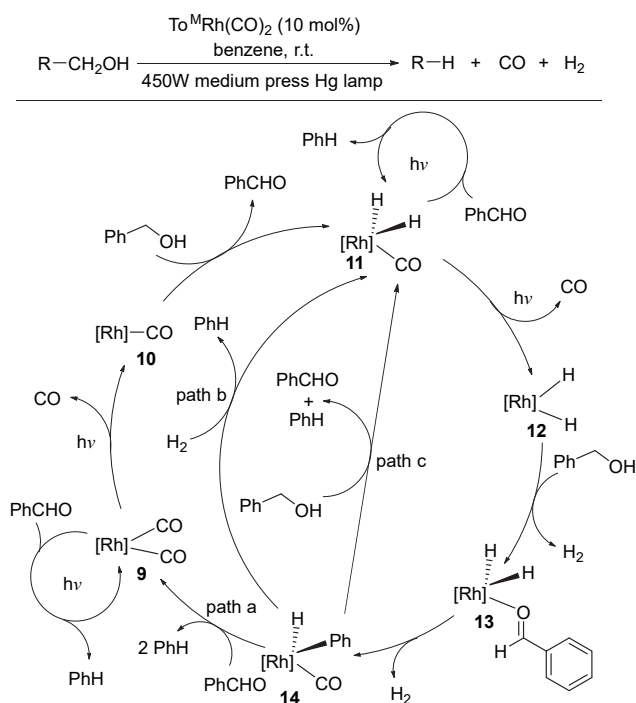
2015 年, 该课题组^[7]对上述铱催化伯醇的脱羟甲基反应的机理进行了详细研究。他们发现该反应通过两个催化循环进行串联催化, 包括伯醇脱氢反应和中间产物醛脱羧反应。不同电子性质基团取代的苄醇的竞争实验表明, 富电子的苄醇比缺电子的苄醇反应快, 但在相应的中间体醛的反应中并未发现电子效应的影响, 说明电子效应主要影响伯醇脱氢反应, 进而影响整个催化循环。根据机理实验研究结果和密度泛函理论(DFT)计算, 他们提出了以下反应机理(Scheme 6): 金属铱与双膦配体络合物 **1** 在反应开始后几秒内迅速形成。底物醇与氯离子发生配体交换形成烷氧基铱络合物 **2** 和氯化氢, 氯化氢可与络合物 **1** 发生可逆氧化加成生成没有催化活性的三价铱络合物 **8**。络合物 **2** 通过 β -氢化物消除生成的醛与铱氢络合物 **3**。络合物 **3** 与氯化氢发生氧化加成生成三价铱络合物 **4**。通过还原消除络合物 **4** 释放氢气再生络合物 **1**, 完成第一个催化循环。中间产物醛与络合物 **1** 发生氧化加成生成羰基铱络合物 **5**。络合物 **5** 通过 α -碳消除 CO 与配体交换生成的双羰基络合物 **6**。然后络合物 **6** 还原消除生成脱羟甲基产物和络合物 **7**。最后, 络合物 **7** 脱除 CO 再生络合物 **1**, 完成第二个催化循环。



图式 6 铱催化伯醇的脱羟甲基反应机理

Scheme 6 Mechanism of iridium catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

2012 年, Sadow 课题组^[72]实现了光诱导铑催化的伯醇脱羟甲基反应(Scheme 7). 与上述所报道的 CO 解离方法不同, 该反应通过光解使 CO 解离并重新激活催化剂, 因此在温和条件下即可进行. 该催化体系具有宽广的底物范围, 例如脂肪醇和苄醇均能兼容. 但是该反应的官能团兼容性较差, 除了氟原子, 其他卤素、酯基、硝基等官能团均无法兼容. 由于使用预制备的贵金属铑催化剂和苯作为溶剂, 该催化体系难以适用于大规模制备. 此外, 作者研究发现该反应体系中的铑/光催化剂同样是伯醇脱氢生成亚胺的有效光催化剂, 线性和环状/支链的脂肪胺和苄基胺均能以良好产率获得相应的亚胺. 根据机理实验研究结果, 作者提出了以下反应机理: 首先铑催化剂 **9** 在 450 W 中压汞灯的光照下解离 CO 生成络合物 **10**, 伯醇在 **10** 的作用下脱氢生成相应的醛和铑氢络合物 **11**. 在光的作用下 **11** 解离 CO 生成铑物种 **12**; 接着伯醇与 **12** 反应脱除氢气并生成醛-铑氢络合物 **13**; **13** 裂解醛并脱去氢气生成芳基铑氢络合物 **14**, 最后, **14** 可能经过三种途径生成脱羟甲基产物完成催化循环: 第一种途径是络合物 **14** 通过还原消除生成芳烃, 并与另一分子中间体醛反应再生二羰基铑催化剂 **9**; 第二种途径是络合物 **14** 与氢气反应生成芳烃产物与铑氢络合物 **11**; 第三种途径是伯醇和络合物 **14** 反应生成芳烃产物、醛和络合物 **11**. 该反应为可见光诱导的过渡金属催

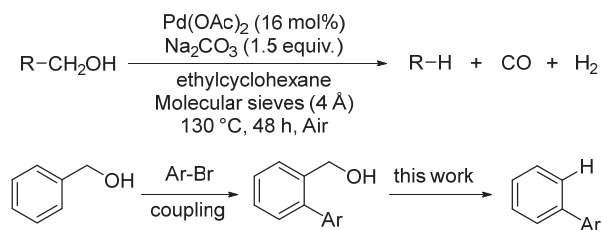


图式 7 铑催化伯醇的脱羟甲基反应的机理

Scheme 7 Mechanism of rhodium catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

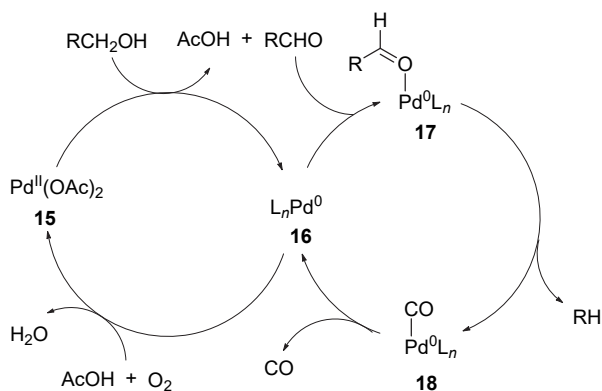
化的伯醇脱羟甲基反应. 相信随着对反应机理越来越深入的探究, 会出现更多光诱导的伯醇脱羟甲基策略.

2013 年, Maiti 课题组^[73]使用醋酸钯作为催化剂, 实现了伯醇的脱羟甲基反应(Scheme 8). 值得指出的是该反应不需要惰性气体保护, 在空气氛围下进行, 其中氧气作为氧化剂促进催化剂再生. 该催化体系不仅具有广泛的底物范围, 如适用于杂芳基伯醇、芳基伯醇和脂肪伯醇; 还具有良好的官能团兼容性, 例如硝基、羟基、酯基、烯基、杂环和氰基等官能团均可兼容. 然而, 在该催化体系中, 大多数底物发生脱羟甲基反应的过程中伴随有脱羟基副产物的生成. 该反应可以与其他反应结合应用于合成转化, 例如以苯甲醇为原料合成联苯, 其中羟甲基充当无痕的导向基团. 该催化体系可以应用于克级制备实验中脱羟甲基. 根据机理实验研究结果, 作者提出以下机理, 包括两个催化循环, 分别是钯催化伯醇脱氢生成醛的反应与钯催化醛的脱羰反应(Scheme 9): 首先, 伯醇被二价钯催化剂 **15** 氧化成醛, 同时生成零价钯 **16**, **16** 经过空气中氧气氧化再生催化剂 **15**, 完成第一个催化循环. 零价钯络合物 **16** 与醛配位生成络合物 **17**, **17** 经历氧化加成和还原消除过程生成羰基钯络合物 **18** 及脱羟甲基产物, 络合物 **18** 释放一分子 CO 再生零价钯络合物 **16**, 完成第二个催化循环.



图式 8 钯催化伯醇的脱羟甲基反应

Scheme 8 Palladium catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

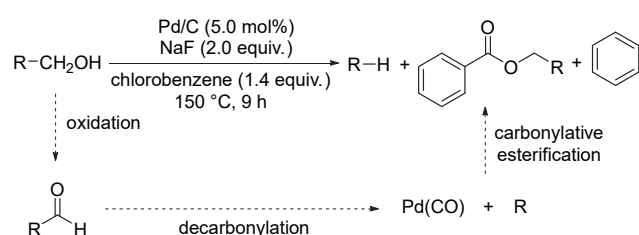


图式 9 钯催化伯醇的脱羟甲基反应的机理

Scheme 9 Mechanism of palladium catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

2015 年, Jun 课题组^[16]使用氯苯作为氧化剂, 实现

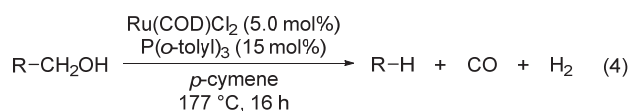
了伯醇的脱羟甲基反应,同时生成了苯甲酸烷基酯(Scheme 10).作者以 Pd/C 作为催化剂,氟化钠作为碱,氯苯作为氧化剂,伯醇于 150 °C 下反应 9 h,能够以中等及以上的产率获得酯和脱羟甲基产物.该催化体系具有良好的底物范围,脂肪醇和苄醇均能兼容.在该催化体系中,作者通过氘代实验证实了伯醇既是产物酯的羰基源,又是其烷氧基组分;芳基氯化物既是作为氧化剂,又与反应体系中的中间产物、伯醇发生偶联生成酯.该反应为后续伯醇作为羰基源的研究提供了方法.作者根据机理实验结果推测该反应的过程如下:底物伯醇在钯催化剂和氯苯的作用下生成相应的醛,然后在钯催化下脱羰获得少一个碳原子的碳氢化合物,最后羰基钯物种会与伯醇、氯苯作用生成酯化产物.



图式 10 钯催化伯醇的脱羟甲基反应的机理

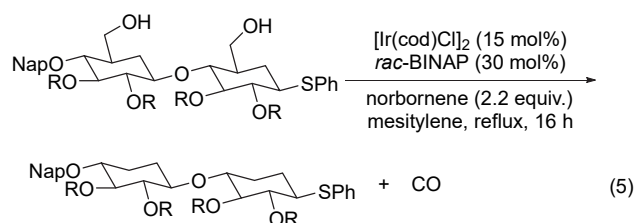
Scheme 10 Mechanism of palladium catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

2017 年, Madsen 课题组^[74]报道了钌催化伯醇的脱羟甲基反应(Eq. 4).作者使用环辛二烯二氯化钌作为催化剂,三(邻甲基苯基)膦作为配体,伯醇于 4-异丙基甲苯中加热回流 16 h,以中等及以上的产率得到脱羟甲基产物.该催化体系具有良好的底物普适性和官能团兼容性,苄氧基、叔丁基、甲硫基和溴等官能团均能兼容.作者通过时间监测实验表明醛是该反应的中间体.在动力学同位素效应中,苯醛测定脱羰步骤的动力学同位素效应(KIE)值为 1.16,表明苯醛中的 C—H 裂解不是决定速率的关键步骤.由此作者推测反应涉及两个独立催化循环,分别为脱氢和脱羰.

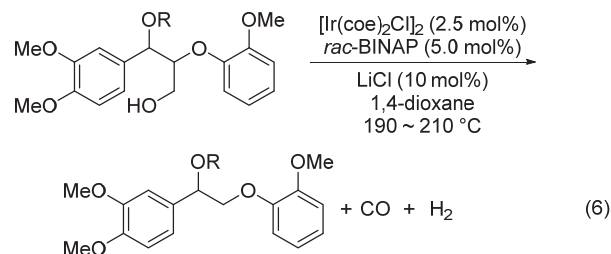


糖类分子是重要的生物质,在自然界中大量存在,可以用于制备生物燃料和生物基化学品代替有限的化石燃料资源^[2],因此糖类化合物的研究吸引了广泛的关注^[29,33].2018 年, Clausen 课题组^[75]使用降冰片烯作为氢受体,实现了铱催化糖类化合物的脱羟甲基反应(Eq. 5).作者使用双(1,5-环辛二烯)氯化铱(I)二聚体为催化剂,1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦为配体,降冰片烯为添加剂,糖类化合物于均三甲苯中加热回流反应 16 h,能以中等的

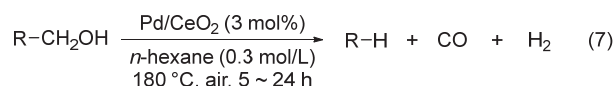
产率得到目标产物.作者成功地将部分保护的纤维二糖转化为木二糖,他们发现该催化体系能够成功地应用于大规模制备实验.这是第一例由己糖一步反应转化为戊糖的反应.反应的不足之处是需要消耗化学计量的氢受体.



2020 年, Deuss 课题组^[36]报道了铱催化木质素模型化合物的脱羟甲基反应(Eq. 6).作者使用双(1,5-环辛二烯)氯化铱(I)二聚体为催化剂,1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦为配体,氯化锂为添加剂,1,4-二氧六环为溶剂,木质素模型化合物于 190~210 °C 下反应 24 h,能以中等的产率得到脱羟甲基产物.该反应通过无受体脱氢脱羰得到产物烷烃和生物质衍生合成气(一氧化碳和氢气),其效率取决于木质素结构中羟甲基的活性和选择性.此外,这种直接脱氢脱羰的方法具有高效、选择性好、原子经济性高等优点,为后续研究木质素的降解提供了参考.与上述糖类化合物的脱羟甲基反应体系类似,该反应进一步说明了铱催化伯醇的脱羟甲基反应在有机合成领域的广泛应用.

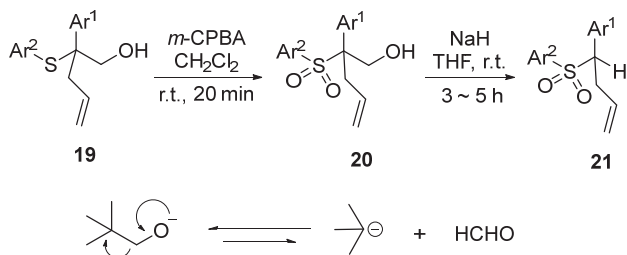


2021 年, Mizugaki 等^[35]使用氧化铈负载的钯纳米颗粒(Pd/CeO₂)建立了一种新型、高效、可重复使用的非均相催化系统,用于伯醇的脱羟甲基反应(Eq. 7).在任何添加剂的情况下,他们使用 Pd/CeO₂ 作为非均相催化剂,正庚烷为溶剂,在 180 °C 于空气中反应 5~24 h,能够使得包括生物质衍生醇在内的各种脂肪族和芳香族伯醇高产率转化为相应的少一个碳原子的碳氢化合物,同时产生氢气和一氧化碳.与前面探讨的非均相催化体系相比,该反应无需添加氢气,为由生物质衍生的含氧化合物生产烷烃燃料提供了简单、可持续的方法.



3 过渡金属催化脱羟甲基转化为甲醛的反应

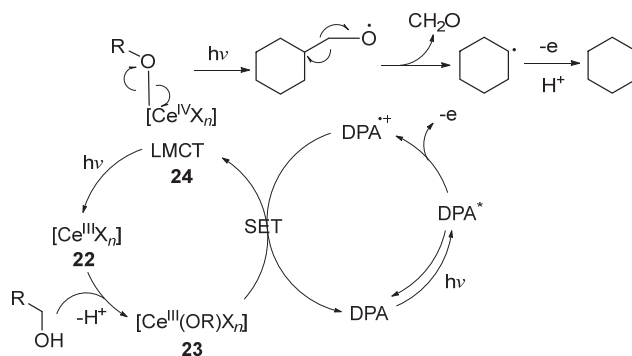
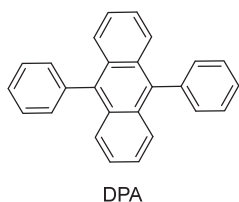
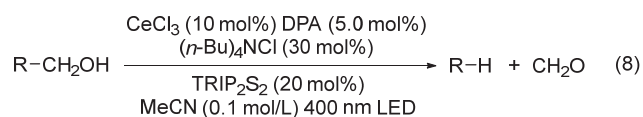
2006 年, 王剑波课题组^[76]报道了一种通过烷氧基阴离子的 β -裂解实现伯醇的脱羟甲基的反应(Scheme 11). 首先原料 **19** 在间氯过氧苯甲酸氧化作用下生成 β -磺基伯醇化合物 **20**, 随后 **20** 在氢化钠的作用下通过烷氧基阴离子的 β -裂解, 以良好的产率得到脱羟甲基产物 **21** 及副产物甲醛. 机理实验证明, β 位吸电子基团以及大位阻基团可以稳定生成的碳负离子, 是有反应进行的关键因素.



图式 11 伯醇的脱羟甲基反应

Scheme 11 Dehydroxymethylation of primary alcohol

2019 年, 左智伟课题组^[77]报道了一种在氧化还原中性反应条件下, 使用廉价的铈催化剂实现光催化烷基伯醇脱羟甲基的策略(Eq. 8). 该催化体系还能实现烷基伯醇的脱羟甲基烷基化反应. 该催化体系通过配体向金属的电荷转移过程使烷基伯醇脱除一分子甲醛生成烷烃产物. 作者根据机理实验结果提出以下反应机理(Scheme 12): 底物伯醇和铈催化剂 **22** 发生阴离子交换生成络合物 **23**, **23** 与 9,10-二联苯苝自由基阳离子发生单电子转移生成四价铈络合物 **24** 和 9,10-二联苯苝(DPA), 络合物 **24** 在光照下会发生配体对金属的电荷转移(LMCT)生成烷氧自由基以及再生铈催化剂 **22**, 烷氧自由基脱除一分子甲醛生成烷基自由基, 烷基自由基得到电子后与质子反应生成脱羟甲基产物, 完成第一个催化循环. DPA 在光照下生成激发态 DPA*, 随后 DPA* 失去一个电子生成 9,10-二联苯苝自由基阳离子, 完成第二个催化循环. 这是继铈/光催化体系后第二个结合可见光诱导的金属催化的伯醇的脱羟甲基反应.

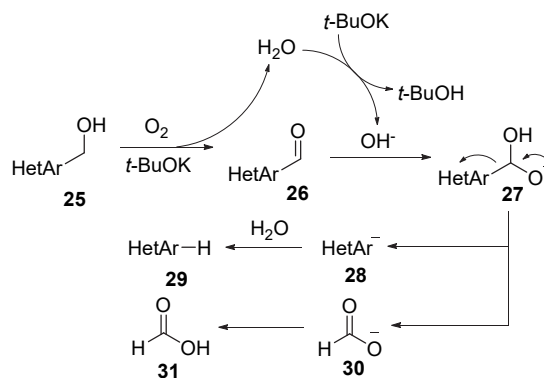
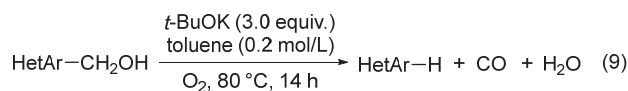


图式 12 CeCl_3 催化伯醇的脱羟甲基反应的机理

Scheme 12 Mechanism of CeCl_3 catalyzed dehydroxymethylation of primary alcohol

4 无过渡金属脱羟甲基转化为甲酸和水的反应

2019 年, 杨胜勇和陈应春等^[78]在氧气条件下, 使用叔丁醇钾选择性裂解 C—C 键, 实现了杂芳基伯醇的脱羟甲基反应(Eq. 9). 该催化体系无需过渡金属催化剂, 在温和条件下能以良好至优异的产率得到杂芳烃化合物. 但是该催化体系仅适用于杂芳基伯醇, 不适用于烷基伯醇和苄醇类化合物. 根据机理实验和 DFT 计算结果, 作者提出以下可能的反应机理(Scheme 13): 首先, 杂芳基伯醇 **25** 在氧气的作用下生成水和相应的醛 **26**, **26** 被氢氧根进攻生成中间体 **27**, **27** 通过分子内的 C—C 键裂解生成中间体 **28** 和甲酸根离子 **30**. 最后, **28** 和 **30** 水解生成脱羟甲基产物 **29** 和甲酸 **31**, 完成催化循环.



图式 13 无金属催化杂芳基伯醇的脱羟甲基反应机理

Scheme 13 Mechanism of metal-free catalyzed dehydroxymethylation of heteroaryl primary alcohol

5 结论与展望

本文系统地综述了伯醇的脱羟甲基反应的研究进展. 按照其反应特点与产物类型, 主要分为以下四种:

(1)过渡金属催化脱羟甲基转化为甲烷和水的反应, (2)过渡金属催化脱羟甲基转化为一氧化碳和氢气的反应, (3)过渡金属催化脱羟甲基转化为甲醛的反应, (4)无过渡金属脱羟甲基转化为甲酸和水的反应. 其中, 第一种方法是发展最早的脱羟甲基化策略, 第二种方法可以产生合成气, 在化工合成中具有重要的应用前景. 后两种方法具有反应条件温和、操作简便的优点, 为伯醇的脱羟甲基反应提供了互补的催化体系和反应机制. 然而, 这些方法仍然存在一些亟待解决的问题和挑战. 前两种方法中大多数催化反应需要在高温下进行, 其中, 方法(1)必须在高压氢气气氛下进行, 对实验操作与安全措施有较高的要求. 后两种方法是近些年来发展的方法, 发展空间较大, 目前存在的问题是底物适用范围有限. 此外, 因为上述原因伯醇的脱羟甲基反应缺少大规模反应与应用实例.

因此, 开发温和条件下、具有普遍适用性、易于操作与扩大反应规模的伯醇的脱羟甲基反应是该领域重要发展方向. 随着环境问题以及资源危机问题日益加剧, 发展实用、高效、温和的脱羟甲基方法, 将为可再生资源的利用的新途径发挥重要作用. 此外, 伯醇的脱羟甲基反应在药物合成等领域的潜在应用价值仍有待开发.

References

- [1] Lutz, M. D. R.; Morandi, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 300.
- [2] Dong, X.-J.; Jin, W.-W.; Liu, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1860 (in Chinese).
(董晓娟, 金伟伟, 刘晨江, 有机化学, **2020**, *40*, 1860.)
- [3] Contente, M. L.; Paradisi, F. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 452.
- [4] Ahn, Y.; Ko, S.-B.; Kim, M.-J.; Park, J. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 647.
- [5] Modak, A.; Maiti, D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 21.
- [6] Zeng, H.; Yu, J.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1239.
- [7] Zhang, S.-X.; Li, X.-R.; Li, W.-X.; Rao, W.-D.; Ge, D.-H.; Shen, Z.-L.; Chu, X.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 235 (in Chinese).
(张斯旋, 李祥瑞, 李文欣, 饶卫东, 葛丹华, 沈志良, 褚雪强, 有机化学, **2022**, *42*, 235.)
- [8] Xue, X.; Weng, Y.; Yang, S.; Meng, S.; Sun, Q.; Zhang, Y. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 6163.
- [9] Surisetty, V. R.; Dalai, A. K.; Kozinski, J. *Appl. Catal., A* **2011**, *404*, 1.
- [10] Norjannah, B.; Ong, H. C.; Masjuki, H. H.; Juan, J. C.; Chong, W. T. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 60034.
- [11] Chen, B.-S.; Ribeiro de Souza, F. Z. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 2102.
- [12] Tian, Z.-W.; Da, W.-M.; Wang, L.; Yang, Y.-S.; Wei, M. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 1322 (in Chinese).
(田钊炜, 达伟民, 王雷, 杨宇森, 卫敏, 化学学报, **2022**, *80*, 1322.)
- [13] Liu, H.; Dong, C.; Zhang, Z.; Wu, P.; Jiang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12570.
- [14] Christensen, S. H.; Olsen, E. P.; Rosenbaum, J.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 938.
- [15] Kumar, A.; Shah, B. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5232.
- [16] Park, H.-S.; Kim, D.-S.; Jun, C.-H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 397.
- [17] Huang, G.; Lu, L.; Jiang, H.; Yin, B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12217.
- [18] Wu, X.; Cruz, F. A.; Lu, A.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10126.
- [19] Hu, X.; Li, G.-X.; He, G.; Chen, G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3205.
- [20] Chen, Y.; Wang, X.; He, X.; An, Q.; Zuo, Z.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4896.
- [21] Gao, Y.; Liu, J.; Wei, C.; Li, Y.; Zhang, K.; Song, L.; Cai, L. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 7450.
- [22] Mahajan, B.; Aand, D.; Singh, A. K. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 12336.
- [23] Yu, X.; Wang, J.; Guo, W.; Tian, Y.; Wang, J. *Organometallics* **2016**, *35*, 1876.
- [24] Zhou, X.; Ding, H.; Chen, P.; Liu, L.; Sun, Q.; Wang, X.; Wang, P.; Lv, Z.; Li, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 4138.
- [25] Liu, M.; Zhang, Z.; Liu, H.; Wu, T.; Han, B. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 7120.
- [26] Chheda, J. N.; Huber, G. W.; Dumesic, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7164.
- [27] Gallezot, P. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 734.
- [28] Marshall, A. L.; Alaimo, P. J. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 4970.
- [29] Zakzeski, J.; Bruijninx, P. C.; Jongerius, A. A. L.; Weckhuysen, B. M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3552.
- [30] Serrano-Ruiz, J. C.; Dumesic, J. A. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 83.
- [31] Li, H.; Wu, H.; Yu, Z.; Zhang, H.; Yang, S. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 3565.
- [32] Agarwal, S.; Al-Abed, S. R.; Dionysiou, D. D. *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 3722.
- [33] Monrad, R. N.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9782.
- [34] Agarwal, S.; Al-Abed, S. R.; Dionysiou, D. D. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 915.
- [35] Yamaguchi, S.; Kondo, H.; Uesugi, K.; Sakoda, K.; Jitsukawa, K.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 1135.
- [36] Zhang, Z.; Zijlstra, D. S.; Lahive, C. W.; Deuss, P. J. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3791.
- [37] Kreis, M.; Palmelund, A.; Bunch, L.; Madsen, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2148.
- [38] Fessard, T. C.; Andrews, S. P.; Motoyoshi, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9331.
- [39] Iwai, T.; Fujihara, T.; Tsuji, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 6215.
- [40] Bräse, S.; Bröhmer, M.; Volz, N. *Synlett* **2009**, 1383.
- [41] Akanksha; Maiti, D. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2314.
- [42] Modak, A.; Deb, A.; Patra, T.; Rana, S.; Maity, S.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 46.
- [43] Roa, A. E.; Salazar, V.; López-Serrano, J.; Oñate, E.; Paneque, M.; Poveda, M. L. *Organometallics* **2012**, *31*, 716.
- [44] Huang, Y. B.; Yang, Z.; Chen, M. Y.; Dai, J. J.; Guo, Q. X.; Fu, Y. *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1348.
- [45] Gutmann, B.; Elsner, P.; Glasnov, T.; Roberge, D. M.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11557.
- [46] Mitra, J.; Zhou, X.; Rauchfuss, T. *Green Chem.* **2015**, *17*, 307.
- [47] Shokri, A.; Que, L., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7686.
- [48] Hattori, T.; Takakura, R.; Ichikawa, T.; Sawama, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2737.
- [49] Ding, K.; Xu, S.; Alotaibi, R.; Paudel, K.; Reinheimer, E. W.; Weatherly, J. J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 4924.
- [50] Chatterjee, M.; Ishizaka, T.; Kawanami, H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 2345.
- [51] Li, W. H.; Li, C. Y.; Li, Y.; Tang, H. T.; Wang, H. S.; Pan, Y. M.; Ding, Y. J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8446.
- [52] Matsuyama, T.; Yatabe, T.; Yabe, T.; Yamaguchi, K. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13745.
- [53] Lu, H.; Yu, T. Y.; Xu, P. F.; Wei, H. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 365.
- [54] Böesecken, J.; van Senden, G. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas Belg.* **1913**, *32*, 23.
- [55] Wojcik, B.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1293.
- [56] Adkins, H. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* **1932**, *4*, 342.
- [57] Covert, L. W.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4116.

- [58] Ipatieff, V. N.; Monroe, G. S.; Fischer, L. E.; Meisinger, E. E. *Ind. Eng. Chem.* **1949**, *41*, 1802.
- [59] Ipatieff, V. N.; Thompson, W. W.; Pines, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 553.
- [60] Ipatieff, V. N.; Czajkowski, G. J.; Pines, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4098.
- [61] Pines, H.; Rodenberg, H. G.; Ipatieff, V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 6065.
- [62] Pines, H.; Rodenberg, H. G.; Ipatieff, V. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 771.
- [63] Pines, H.; Shamaingar, M.; Postl, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5099.
- [64] Reinecke, M. G.; Grins, G.; Kray, L. R.; Francis, R. F. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1967**, *145*, 116.
- [65] Masayoshi, I.; Koji, S.; Masatoshi, K.; Kazuo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 2186.
- [66] Maier, W. F.; Grubmüller, P.; Thies, I.; Stein, P. M.; McKerver, M. A.; Schleyer, P. V. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 939.
- [67] Di, L.; Yao, S.; Li, M.; Wu, G.; Dai, W.; Wang, G.; Li, L.; Guan, N. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7199.
- [68] Mizugaki, T.; Togo, K.; Maeno, Z.; Mitsudome, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 14007.
- [69] Kim, C.; Matsui, Y.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 159.
- [70] Olsen, E. P.; Madsen, R. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 16023.
- [71] Olsen, E. P.; Singh, T.; Harris, P.; Andersson, P. G.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 834.
- [72] Ho, H. A.; Manna, K.; Sadow, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8607.
- [73] Modak, A.; Naveen, T.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 252.
- [74] Mazziotta, A.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5417.
- [75] Pedersen, M. J.; Madsen, R.; Clausen, M. H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 952.
- [76] Peng, L.; Ma, M.; Zhang, X.; Zhang, S.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8175.
- [77] Zhang, K.; Chang, L.; An, Q.; Wang, X.; Zuo, Z.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10556.
- [78] Xia, A.; Qi, X.; Mao, X.; Wu, X.; Yang, X.; Zhang, R.; Xiang, Z.; Lian, Z.; Chen, Y.; Yang, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3028.

(Cheng, F.)