

氯仿参与的烯烃自由基加成反应的研究进展

张建涛^{*,a} 张 聪^a 莫诺琳^a 罗佳婷^a 陈莲芬^{*,b} 刘卫兵^{*,a}^(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 多卤甲基化合物,尤其是具有二氯甲基或三氯甲基结构的多氯甲基化合物,被广泛应用于医药、农业及有机功能材料等领域.此外,多氯甲基还可以很容易地转化为氨基、羟基、羧基和羰基等各种官能团,这些官能团可进一步用于构建复杂的环状结构.因此,开发有效的多氯甲基化策略,在许多具有生物活性的天然分子的合成中具有重要的意义.氯仿是一种容易获得的化学资源,在自由基引发剂存在下可发生自由基转化,通过氢原子转移(HAT)形成 $\cdot\text{CCl}_3$ 自由基或通过卤素原子转移(XAT)形成 $\cdot\text{CHCl}_2$ 自由基.按照氯仿产生自由基种类的不同,对氯仿参与烯烃自由基加成,从而构建多氯甲基取代化合物的最新研究进展进行了梳理和总结,并对反应范围、局限性以及部分机理进行了讨论.

关键词 多卤甲基化合物;多氯甲基化;氯仿;烯烃;自由基加成

Research Progress in Radical Addition Reaction of Alkenes Involving Chloroform

Zhang, Jiantao^{*,a} Zhang, Cong^a Mo, Nuolin^a Luo, Jiating^aChen, Lianfen^{*,b} Liu, Weibing^{*,a}^(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 Polyhalomethyl compounds, especially those with dichloromethyl or trichloromethyl structures, are widely used in fields, such as medicine, agriculture and organic functional materials. In addition, polychloromethyl could also be easily converted into various functional groups, such as amino, hydroxyl, carboxyl and carbonyl groups, which could be further used to construct complex ring structures. Therefore, the development of effective polychlorinated methylation strategies has important research significance in the synthesis of many natural molecules with biological activities. Chloroform is an easily available chemical resource that can undergo free radical transformation in the presence of free radical initiators, forming $\cdot\text{CCl}_3$ radical through hydrogen atom transfer (HAT) and $\cdot\text{CHCl}_2$ radical through halogen atom transfer (XAT). According to the different types of free radicals produced by chloroform, the latest research progress of chloroform participating radical addition of alkenes to construct polychloromethyl substituted compounds is summarized, and the reaction range, limitations and some mechanisms are also discussed.

Keywords polyhalomethyl compound; polychlorinated methylation; chloroform; alkene; radical addition

卤代化合物在药物合成、天然产物和材料化学中起着至关重要的作用.目前有 200 多种药物含有 CHBr_2 、 CBr_3 、 CCl_3 和 CHCl_2 等官能团.此外,在药物化学领域,卤代化合物在多种生物活性中发挥作用,包括抗藻、细胞毒性、抗菌和杀虫活性.多卤甲基的引入将改变化合

物的药物活性,可能为药物筛选提供更多选择.

多卤甲基化合物,尤其是具有二氯甲基或三氯甲基结构的多氯甲基化合物,被广泛应用于医药、农业以及有机功能材料等领域.在大多数含有多氯甲基的生物活性结构中,多氯甲基单元始终发挥着不可替代的关键作

* Corresponding authors. E-mail: zhangjt@gdupt.edu.cn; 869340723@qq.com; lwb409@gdupt.edu.cn

Received March 11, 2023; revised April 17, 2023; published online May 11, 2023.

Project supported by the Projects of Talents Recruitment of Guangdong University of Petrochemical Technology (No. 2019rc048), the Science and Technology Planning Project of Maoming City (No. 2022031), 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)、茂名市科技计划(No. 2022031)、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.

用^[1-2]. 在过去的几十年中已分离出 5000 多种含有二氯甲基或三氯甲基的天然产物, 发现其具有优异的生物和药理活性, 包括 sintokamide A^[3a]、dysithiazolamide^[3b]、和 dysamide A^[3c]等(图 1). 此外, 氯甲基还可以很容易地转化为氨基、羟基、羧基和羰基等各种官能团, 这些基团可进一步用于构建复杂的环状结构. 因此, 在许多具有生物活性的天然分子的合成中, 开发有效的多氯甲基化策略具有重要的研究意义.

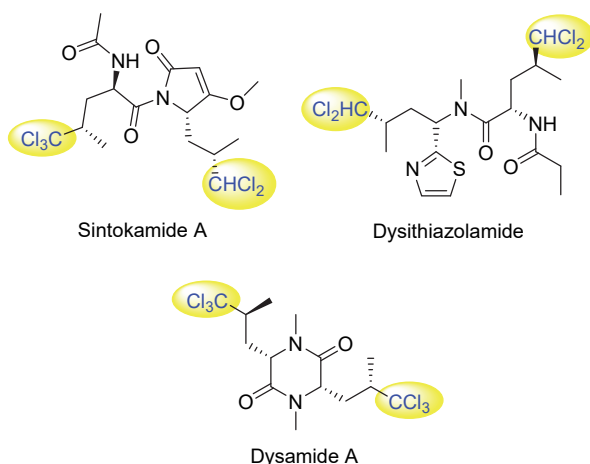
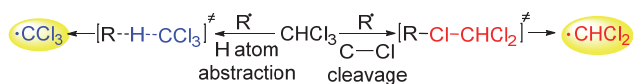


图 1 含多氯甲基取代片段的天然产物

Figure 1 Natural products containing polychlorinated methyl substitution fragments

氯仿(CHCl_3)通常用作反应介质, 是一种容易获得的化学资源. 此外, 它还可以作为有机合成中各种卤代基团的柔性前体. 氯仿在过渡金属催化剂或自由基引发剂存在下可发生自由基转化, 通过 H 原子转移(HAT)形成 $\cdot\text{CCl}_3$ 自由基或通过卤素原子转移(XAT)形成 $\cdot\text{CHCl}_2$ 自由基(Scheme 1). 由于三氯甲基自由基的生成焓低于二氯甲基自由基的生成焓, H 原子转移(HAT)较 Cl 原子转移(XAT)过程优先发生, 因此三氯甲基自由基作为主要甚至是唯一的中间体. 此外, 在强碱条件下, 氯仿可形成二氯甲基卡宾中间体, 通常使用弱碱即可抑制该过程^[4].



图式 1 氯仿选择性发生 C—H 键和 C—Cl 键断裂

Scheme 1 Selective cleavage of C—H bond and C—Cl bond in chloroform

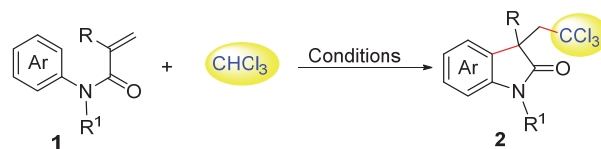
最近, 于金涛课题组^[5]总结了合成多氯甲基化合物的最新进展, 他们讨论了 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 CCl_4 、三氯甲基三甲基硅烷(TMSCCl_3)及二氯甲基三甲基硅烷(TMSCCl_2H)等多种多氯甲基化试剂, 这些试剂可作为

二氯或三氯甲基源, 通过自由基、亲核反应和其他反应模式构建多氯甲基取代化合物. 本文将按照氯仿产生自由基种类的不同, 对氯仿参与烯烃自由基加成从而构建多氯甲基取代化合物的最新研究进展进行梳理和总结, 并对反应范围、局限性以及部分机理进行讨论.

1 三氯甲基自由基

氮杂环化合物具有特殊的药理活性, 因此氮杂环类骨架的简洁、高效设计合成及修饰一直是有机合成的热点和难点^[6]. 发展结构多样性的氮杂环类化合物的新合成方法具有重大的意义. 吡啶酮骨架普遍存在于天然产品、药物和农用化学品中, 高功能化吡啶酮的合成一直是一个重要的研究领域. 在众多构建吡啶酮的方法中, *N*-丙烯酰胺的自由基加成/分子内环化的串联反应是最有效的途径之一^[7].

2015 年, Yu 课题组^[8]以过氧化苯甲酸叔丁酯(TBPB)为氧化剂, 溴化铜为催化剂, 实现了铜催化 *N*-丙烯酰胺与氯仿的交叉脱氢偶联, 并以优异的产率和区域选择性获得了三氯甲基化的吡啶酮(Scheme 2). 作者认为, 该反应经历了三氯甲基自由基对双键加成, 随后再进行芳基环化的过程. 2016 年, 贾义霞课题组^[9]发展了一种简单高效的合成多氯甲基化 2-吡啶酮的新方法. 该方法以过氧化苯甲酰(BPO)为氧化剂, 氯仿和二氯甲烷分别为三氯甲基和二氯甲基自由基源, 无需金属催化剂, 以较好的收率获得了多氯甲基化 2-吡啶酮化合物, 底物适用范围较广. 2022 年, 权正军等^[10]发展了一种可见光促进 *N*-芳基丙烯酰胺与氯仿的三氯甲基化/环化反应. 该反应显示出良好的官能团耐受性和广泛的底物范围, 可将三氯甲基、三溴甲基和二氯甲基分别引入烯烃中. 重要的是, 通过环化过程合成了一系列多卤甲基取代的吡啶酮骨架. 此外, 对照实验和紫外吸收实验表明, 在醋酸碘苯(PIDA)存在下, Eosin Y 作为光催化剂促进了烯烃的多卤甲基化.



Yu's work: TBPB (2.0 equiv.), CuBr_2 (5.0 mol%), 120 °C, 3 h, BPO (2.5 equiv.), 80 °C

Jia's work: $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.5 equiv.), BPO (2.5 equiv.), 80 °C

Quan's work: PIDA (4.0 equiv.), Blue LEDs, Eosin Y (10 mol%), r.t., PhCF_3 (1.5 mL), 24 h, Ar

图式 2 *N*-芳基丙烯酰胺与氯仿的三氯甲基化/环化反应
Scheme 2 Trichloromethylation/cyclization reaction of *N*-aryl-acrylamides with CHCl_3

该类反应具有相似的反应历程(Scheme 3). 首先,

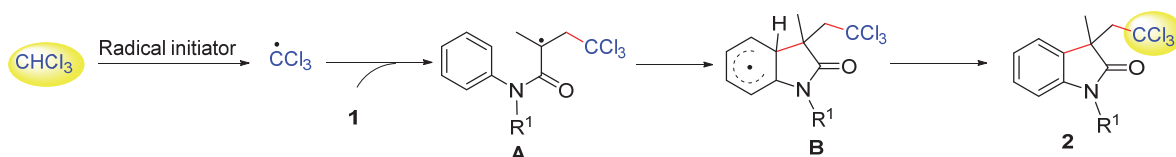
自由基引发剂攫取氯仿中的氢,产生三氯甲基自由基 $\cdot\text{CCl}_3$ 。随后,三氯甲基自由基 $\cdot\text{CCl}_3$ 对 *N*-芳基丙烯酰胺的双键 $\text{C}=\text{C}$ 发生加成反应,生成中间体 **A**,中间体 **A** 经分子内自由基加成得到中间体 **B**,最后 **B** 通过单电子转移并失去氢质子,从而得到目标产物 2-吡啶酮产物。

2018 年, Sivaguru 课题组^[11]报道了酰肼基丙烯酰胺与氯仿在激发态的共轭加成反应(Scheme 4)。作者认为,传统自由基化学和光氧化引发反应中的单电子转移(SET)途径,通常是在基态时生成反应性中间体(自由基阳离子或自由基阴离子),导致环化,进而生成 2-吡啶酮衍生物。相反,酰肼基丙烯酰胺则是从激发态经历共轭加成,这清楚地表明了来自基态和激发态方面的反应性差异。该研究改变和揭示了激发态新的反应前景,将为开发新的催化光引发反应创造机会。

2022 年,李亚民等^[12]报道了一种锰促进邻氰基芳

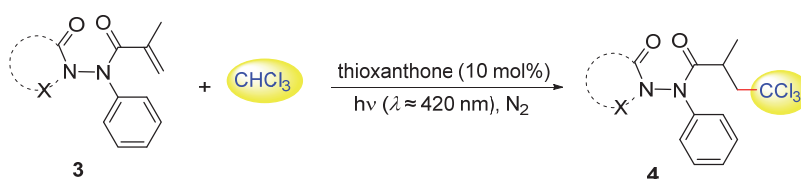
基丙烯酰胺与氯仿的三氯甲基化/环化反应(Scheme 5)。该转化具有广泛的官能团相容性的特点,并且利用了现成的试剂,从而为构建三氯甲基取代的喹啉-2,4-二酮提供了有效的方法。同时,他们也提出了可能的反应历程。首先,在 Mn(III) 存在下,由苯硼酸生成苯基自由基 $\cdot\text{Ph}$,随后,苯基自由基 $\cdot\text{Ph}$ 从氯仿中攫取氢原子生成三氯甲基自由基中间体,该中间体对丙烯酰胺 **5** 的活化双键进行加成,得到烷基自由基中间体 **C**,紧接着 **C** 与腈进行分子内加成生成亚胺自由基 **B**。亚胺自由基从 H_2O 中夺取氢原子生成亚胺 **D**,进一步水解后得到喹啉-2,4-二酮衍生物 **6**。

2019 年,刘颖杰课题组^[13]发展了一种无金属催化 *N*-烯丙基芳胺与氯仿的三氯甲基化/环化反应(Scheme 6)。与丙烯酰胺的工作不同,该反应采用非活化的烯烃为自由基受体,过氧化二异丙苯(DCP)为自由基引发剂,



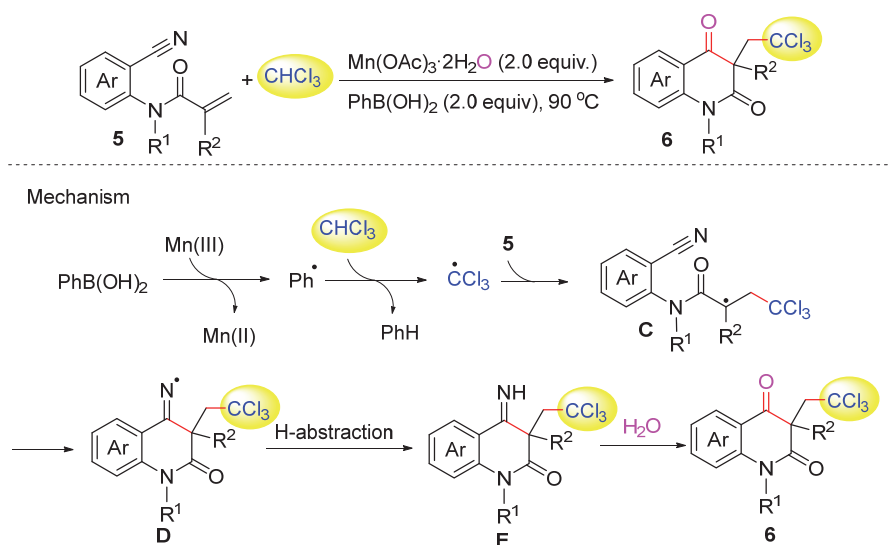
图式 3 *N*-芳基丙烯酰胺与氯仿可能的反应机理

Scheme 3 Possible mechanism of *N*-arylacrylamides with CHCl_3



图式 4 酰肼基丙烯酰胺与氯仿在激发态的共轭加成

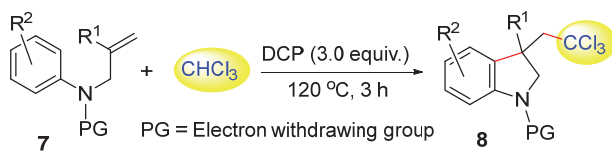
Scheme 4 Conjugate addition of acrylanilides with CHCl_3 from the excited state



图式 5 锰促进邻氰基芳基丙烯酰胺与氯仿的三氯甲基化/环化反应

Scheme 5 Mn-mediated trichloromethylation/cyclization reaction of *ortho*-cyanoarylacrylamides with CHCl_3

快速高效地合成了一系列三氯取代的吡啶衍生物. 该策略具有操作简单和底物适用范围广等优点. 作者尝试降低 DCP 的用量, 遗憾的是, 目标产物的产率会受到较大的影响. 另一不足的地方在于, 与氮原子所连保护基均为吸电子基团, 并未考察烷基等基团的反应情况.

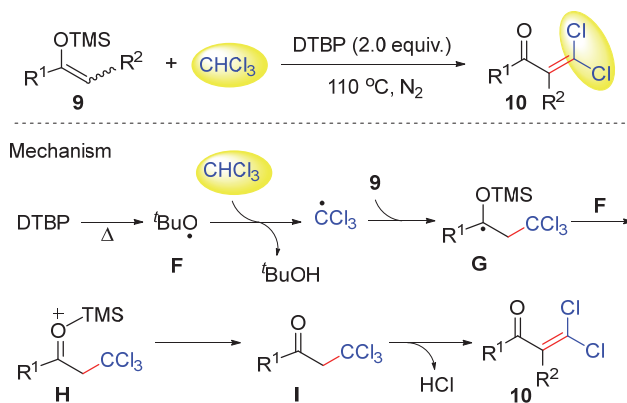


图式 6 无金属催化 *N*-烯丙基芳胺与氯仿的三氯甲基化/环化反应

Scheme 6 Metal-free trichloromethylation/cyclization reaction of *N*-allyl anilines with CHCl_3

2020 年, 盛卫坚等^[14]报道了以烯醇硅醚与氯仿为原料, 二叔丁基过氧化物(DTBP)为氧化物, 合成 β,β -二氯- α,β -不饱和酮的反应(Scheme 7). 值得注意的是, 反应需严格控制在无水条件下进行, 氯仿应提前进行干燥处理, 这可能也是叔丁基过氧化氢(TBHP)、双氧水等含水的其它氧化剂参与反应时产率不高的原因. 根据实验结果, 作者提出了可能的反应机理: DTBP 受热分解生成叔丁基氧自由基 $\text{tBuO}^\bullet$, 氯仿在该自由基的作用下生成三氯甲基自由基 $\cdot\text{CCl}_3$ 中间体, 该中间体对烯醇硅醚 **9** 的双键进行加成生成中间体 **G**, 随后被氧化成中间体 **H**, **H** 脱去三甲基硅基生成 α -三氯甲基取代酮化合物 **I**, 进而脱去一分子氯化氢后得到相应的产物 **10**.

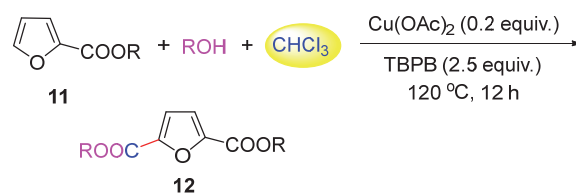
杂芳羧酸酯普遍存在于众多功能分子结构中. 在过去的几十年中, 随着有机金属化学的快速发展, 杂芳烃的烷氧羰基化取得了巨大的进展, 并且与羧酸衍生物的传统酯化相比, 该方法已经成为建立羧酸酯的替代方法^[15]. 2020 年, 尹标林课题组^[16]报道了铜介导的一锅法



图式 7 烯醇硅醚与氯仿的三氯甲基自由基加成/消除反应

Scheme 7 Trichloromethyl radical addition/elimination of enol silyl ethers with CHCl_3

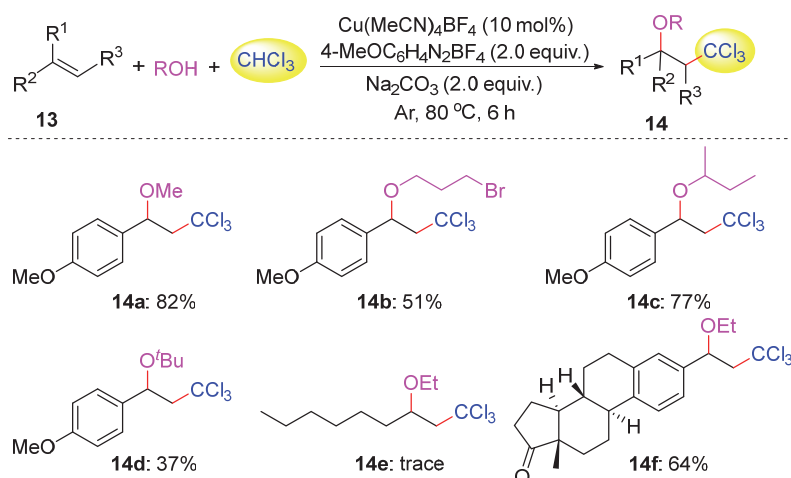
实现呋喃的烷氧羰基化反应(Scheme 8). 该反应中使用的铜添加剂可能参与了三个重要过程: 促进三氯甲基自由基的形成、促进单电子转移以及原位醇解, 这也是迄今为止很少报道的. 更重要的是, 该反应避免了贵金属或化学计量的碱金属的使用, 并成功实现了将反应扩大至克级规模进行, 这是一种很有前途的双 C—H 键断裂和直接烷氧羰基化方法.



图式 8 铜介导呋喃与氯仿和醇的烷氧羰基化反应

Scheme 8 Cu-mediated alkoxytrichloromethylation of furans with CHCl_3 and alcohols

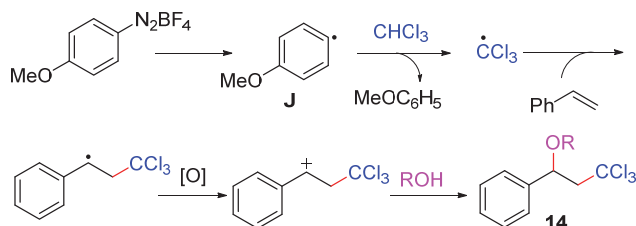
2021 年, 李金恒等^[17]报道了自由基介导烯烃与氯仿和醇的烷氧基三氯甲基化反应(Scheme 9). 带有溴、



图式 9 自由基介导烯烃与氯仿和醇的烷氧基三氯甲基化反应

Scheme 9 Radical-mediated alkoxytrichloromethylation of styrenes with CHCl_3 and alcohols

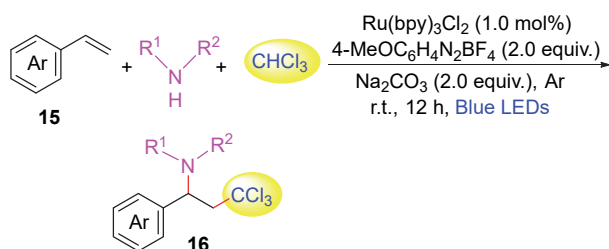
烯基和大体积叔丁基和苯基的直链伯醇,能以 51%~82%的产率顺利地生成相应的产物.仲醇,包括丁-2-醇、*D/L*-薄荷醇和金刚烷醇,均反应良好,能生成相应的多氯烷烃.叔醇的反应活性则大大降低.在 4-甲氧基苯重氮四氟硼酸盐存在下,二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等多卤代烷烃也可作为多卤代烷基中间体的合适底物.值得注意的是,烯基的烷氧基三氯甲基化适用于包括维生素 E、雌酮和胆固醇衍生物在内的复杂分子的后期修饰.作者认为,芳基自由基 **J** 是该反应的重要中间体 (Scheme 10).



图式 10 烯基烷氧基三氯甲基化反应机理

Scheme 10 Possible mechanism of alkoxytrichloromethylation of styrenes

同年,该课题组^[18]进一步报道了烯基与氯仿和含氮亲核试剂的三组分光还原 1,2-烷基胺化反应 (Scheme 11). 众多含 N—H 键的芳杂环都能顺利地发生转化,不足的是,磺酰胺、烷基胺以及酰胺在内的其它胺类并没有得到 1,2-烷基胺化产物.此外,该工作局限于富电子烯基底物,未提及其它烯基的反应情况.机理研究表明,烷基是由芳基和烷基卤化物(氯仿)之间的氢原子转移 (HAT)生成的,这个过程与该课题组此前的工作^[17]相似.该方案为烯基烷基胺化提供了一种有效的策略,显示出了分子的进一步功能化和修饰的巨大潜力.

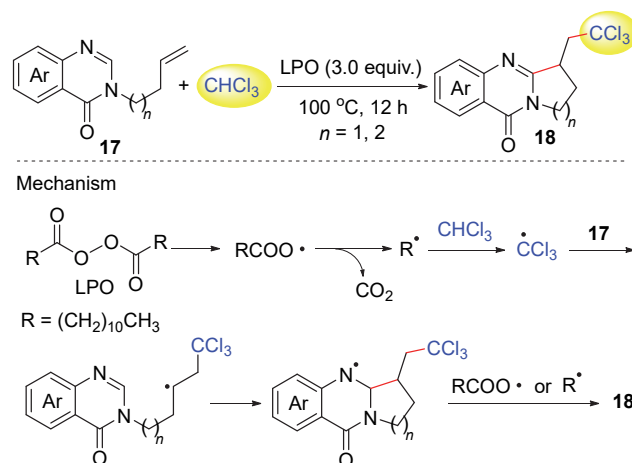


图式 11 烯基与氯仿和氮亲核试剂的三组分光还原 1,2-烷基胺化反应

Scheme 11 Three-component photoredox 1,2-alkylamination of styrenes with CHCl_3 and nitrogen nucleophiles

2022 年,于金涛等^[19]发展了一种非活化烯基与氯仿的自由基多氯甲基化/环化反应,以 47%~94%的产率合成了多种三氯甲基取代的多元环并喹啉啉酮衍生物 (Scheme 12). 此外,1,1,2-三氯乙烷、1,1,2,2-四氯乙烷、

2-氯丙烷和二溴甲烷也可以进行类似的转化,得到相应的多卤代烷基化多元环并喹啉啉酮产物.由于环稠喹啉啉酮的生物学重要性和多氯甲烷的易得性,本方案为二氯甲基和三氯甲基取代喹啉啉酮衍生物的构建提供了重要途径.



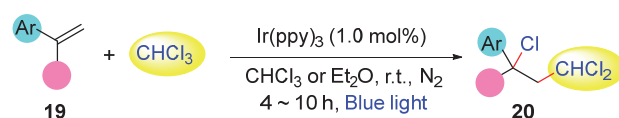
图式 12 非活化烯基与氯仿的自由基多氯甲基化/环化反应

Scheme 12 Radical polychloromethylation/cyclization reaction of unactivated alkenes with CHCl_3

2 二氯甲基自由基

• CHCl_2 自由基在有机合成上承担着重要的角色.它可以引入亲电碳,并且可以使用弱亲核试剂方便地裂解 C—Cl 键.换言之,• CHCl_2 基团既能允许底物骨架的 C1 延伸,同时又能添加化学活性官能团^[20].从这个角度来看,• CHCl_2 自由基可以被视为“小功能自由基”.

2022 年,朱云博课题组^[21]发展了可见光催化下从容易获得的氯仿和氯化物中生成氯甲基自由基的策略 (Scheme 13). 该策略允许将多个氯原子安装到双键中,从而在环境友好的条件下实现烯基的功能化和多种药物的后期改性.并且,所获得的多氯化产物还将作为亲核取代反应、有机金属反应、卡宾反应和自由基交叉偶联反应的有重要价值的前体,从而提供多种产品.机理研究表明,自由基的极性交叉机制占主导地位.

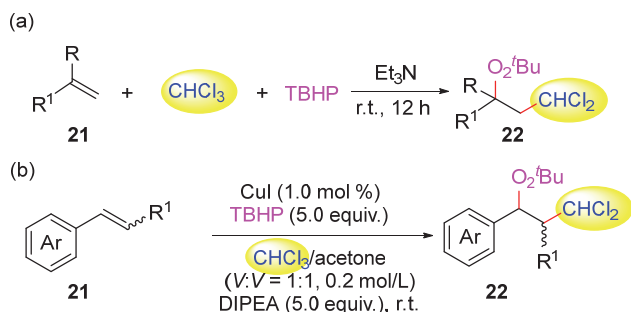


图式 13 可见光介导的烯基与氯仿的多氯化反应

Scheme 13 Visible light-mediated polychlorination of alkenes with CHCl_3

2018 年,我们课题组^[22]报道了一种通过 THBP 介导的烯基烷基化-过氧化的实用方案,以烯基、氯仿和 TBHP 为原料,高效地构建了各种 α -叔丁过氧基- β -二氯

甲基取代烷烃化合物的方法(Scheme 14, a). 该方法适用于氯仿、四氯化碳和 1,1,1-三氯乙烷, 并对末端烯烃底物具有区域选择性. 与传统的过渡金属催化的原子转移自由基加成(ATRA)反应相比, 该方案用氯仿作为烷基化试剂从而提供 CHCl_2 基团的独特和创新方法.

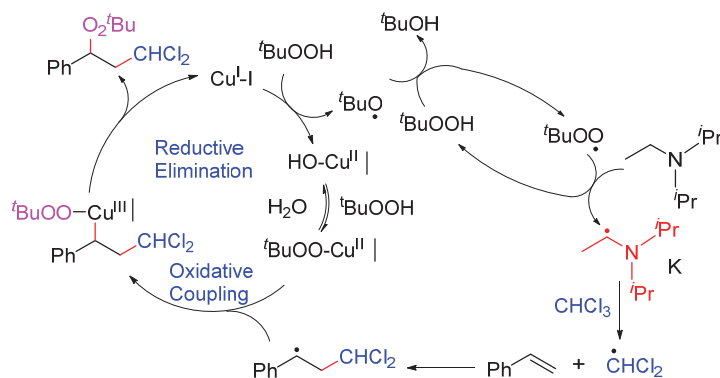


图式 14 无金属作用的烯烃与氯仿和过氧叔丁醇的二氯甲基化-过氧化反应

Scheme 14 Metal-free dichloromethylation-peroxidation of alkenes with CHCl_3 and TBHP

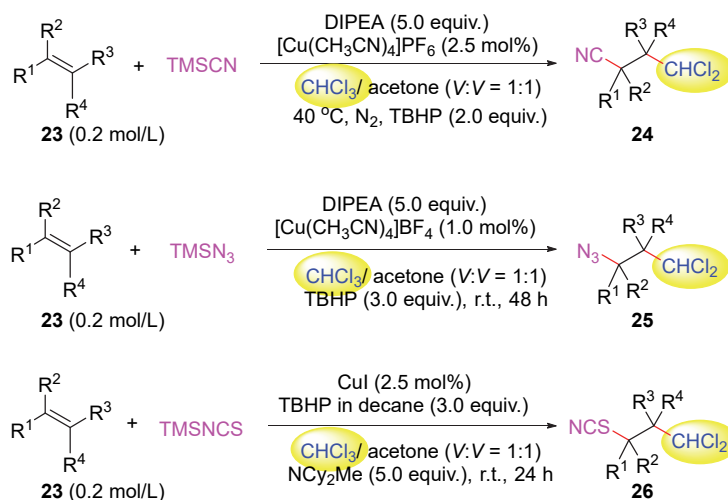
2019 年, Doyle 等^[23]报道了一种铜催化烯烃与氯仿和过氧叔丁醇的二氯甲基化-过氧化反应(Scheme 14, b). 作者认为, 二异丙基乙胺在反应过程中起到了重要作用, 由其产生的 α -氨基自由基 **K** 阻碍了氢原子的优先转移, 而有利于卤素原子的转移, 从而释放出卤代甲基自由基, 用于烯烃的加成(Scheme 15). 自由基加成产物 α -过氧- β,β -二氯丙基苯产物可转化为相应的 β,β -二氯醇和吡啶衍生物. 通过计算分析, 作者确立了反应经历的氧化加成/还原消除为最低能量途径, 并且清楚地解释了氯仿与传统氢原子转移(HAT)过程的不同.

2020 年, 该课题组^[24]利用 α -氨基自由基对卤素原子(Cl)的选择性攫取, 进一步发展了铜催化烯烃的碳-氰化、碳-叠氮化和碳-硫氰化反应(Scheme 16). 反应使用氯仿作为 $\cdot\text{CHCl}_2$ 的前体, 以良好至优异的产率获得了一系列不同的 β,β -二氯腈、 β,β -二氯叠氮化物和 β,β -二氯硫氰酸以及其它烷基卤化物的相应产物. 将二氯甲基和其它卤代烷基与腈、叠氮化物或硫氰酸盐引入



图式 15 铜催化烯烃二氯甲基化-过氧化反应机理

Scheme 15 Possible mechanism of Cu-catalyzed dichloromethylation-peroxidation of alkenes

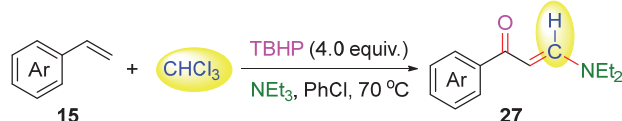


图式 16 α -氨基自由基介导的烯烃与氯仿的双官能化反应

Scheme 16 α -Amino radical-mediated diverse difunctionalization of alkenes with CHCl_3

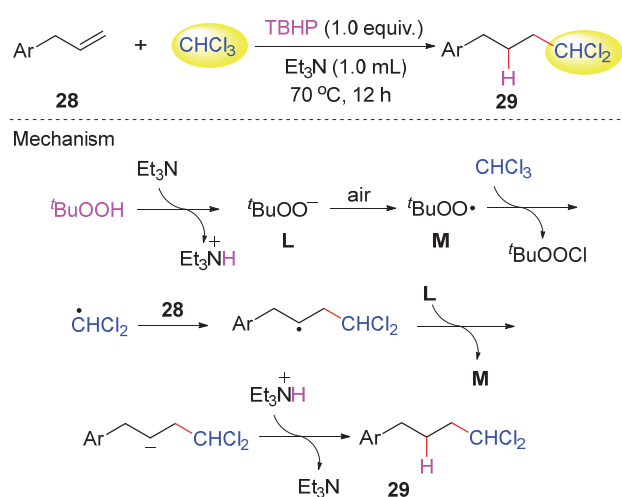
到烯炔中,进一步扩大了转化的可能性,其中一些产物已成功转化为氯代环丙烷基腈、酰胺、胺、三氮唑、硫醇和四氮唑等产品。

2021 年,我们课题组^[25]发展了一种新型的无催化剂的四组分串联反应,该反应使用过氧叔丁醇、氯仿和三乙胺,一锅法实现了多个化学键的构建,从而高效构建烯胺酮衍生物(Scheme 17)。该方法无需添加任何其他试剂。从机理上讲,反应经历了自由基加成/亲核反应取代/消除过程。此外,反应产品可以进一步转化为噻二唑化合物。这些转化在杂环的构建以及药物化学中具有很高的应用价值。



图式 17 烯炔与氯仿、三乙胺和过氧叔丁醇四组分串联反应
Scheme 17 Four-component sequential reactions of alkenes with CHCl_3 , Et_3N and TBHP

2019 年,在此前工作^[22]的基础上,我们采用烷基烯炔为反应底物,氯仿为氯甲基化试剂,将反应温度调整到 $70\text{ }^\circ\text{C}$,得到了烯炔的氢-二氯甲基化产物^[26](Scheme 18)。此外,把氯试剂改为 1,1,2-三氯乙烷或四氯化碳时,反应也能够顺利进行。初步的机理研究表明,该反应涉及氧化自由基过程:一方面,三乙胺作为碱,成功抑制了原子转移自由基加成(ATRA);另一方面起到促进质子转移以完成反应过程的作用。在新型有机反应中,这种独特的转化具有显著的潜力。



图式 18 无金属作用的烯炔与氯仿的氢-二氯甲基化反应
Scheme 18 Metal-free hydrodichloromethylation of alkenes with CHCl_3

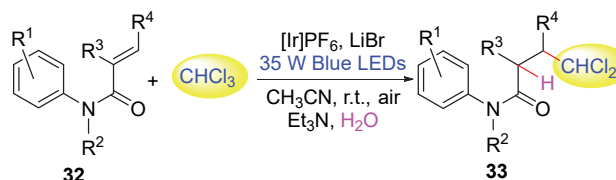
尽管二氯甲基自由基具有明显的合成效用,但仍然缺乏对二氯甲基部分参与共轭加成反应的报道。2020

年, Savateev 等^[27]提出了一种在可见光照射下,非均相聚(庚噻酰亚胺)钾(K-PHI)光催化从氯仿生成二氯甲基自由基的方法,用于烯酮骨架的 C1 延伸(Scheme 19)。在该反应中,产物的氢原子来源于三乙醇胺(TEOA)。由于使用负 zeta 电势(-40 mV),且 K-PHI 悬浮液颗粒尺寸小(100 nm),反应在准均匀流光反应器中进行,与分批法相比生产效率提高了 19 倍。此外,生成的 γ,γ -二氯酮可被用作双功能化构建模块,以获得取代的咪唑和吡咯等有附加值的有机化合物。



图式 19 可见光照射下烯酮与氯仿的二氯甲基化反应
Scheme 19 Visible-light-irradiated dichloromethylation of enones with CHCl_3

2022 年,黄华文和姬小趁等^[28]提出了一种可见光诱导烯炔与氯仿的 1,1-二氯甲基化反应(Scheme 20)。该反应中,水提供产物中的氢原子。此外,这种转化可以扩大至克级规模进行,通过简单的处理,所获得的产物可转化为多种 γ -内酰胺衍生物。从机理上讲,被激发的光催化剂促使反应发生单电子转移(SET)过程,随后进行三乙胺脱质子化,生成关键的 α -氨基自由基中间体,从而实现氯仿的选择性氯原子转移。该策略具有特定的选择性,底物范围广且反应条件温和。



图式 20 可见光诱导烯炔与氯仿的 1,1-二氯甲基化反应
Scheme 20 Visible-light-induced 1,1-dichloromethylation of alkenes with CHCl_3

3 氯自由基

α -卤代酮是有机合成中有用的结构砌块和重要中间体,在药物化学中也是如此。以 α -卤代酮为原料,可制备一系列噻唑、咪唑和吡咯等重要的药物杂环^[29]。此外, α -卤代酮还可以转化为多种重要的有机化合物。传统合成方法中,通常由相应的酮制备 α -卤代酮。氯仿也可通过氯原子转移过程提供氯自由基^[30]。

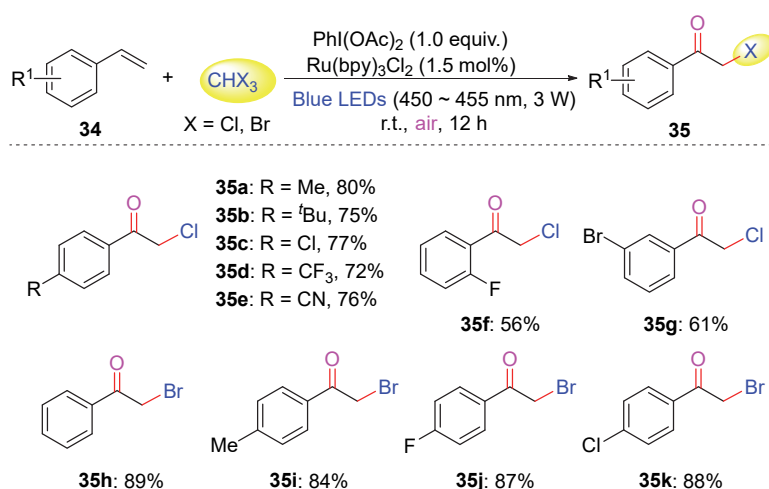
2021 年,王磊课题组^[30a]报道了由相应的烯炔合成 α -氯/溴代芳基酮的实用方法(Scheme 21)。反应以 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 为促进剂, $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 为催化剂,在蓝光照射条件下进行,值得注意的是,苯环对位、间位或邻位上

带有富电子基团(如 Me 和 ^tBu)或贫电子基团(包括 F、Cl、Br、CF₃、CN)时, 均能以高收率得到所需的 α -氯代苯乙酮. 此外, 该条件还适用于三溴甲烷与芳基烯烃的反应, 以良好的产率生成相应的 α -溴代苯乙酮. 机理研究表明, PhI(OAc)₂ 可产生甲基自由基 **Q**, 空气中的氧气捕获中间体 **R**, **Q** 和 **R** 都是该自由基反应能顺利进行的重要中间体(Scheme 22).

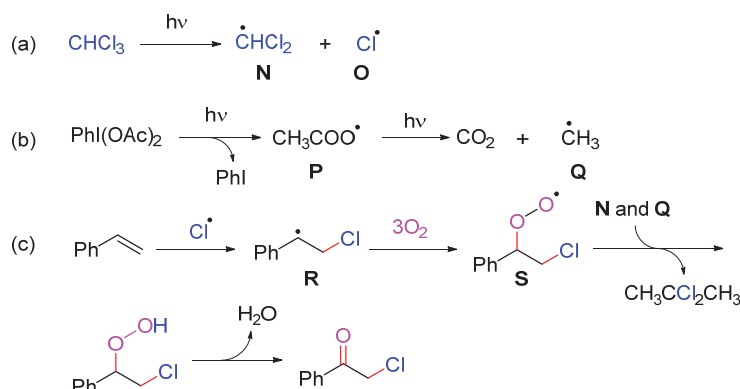
4 结论与展望

综上所述, 近年来氯仿参与的烯烃的自由基加成反应取得了较大的进展, 这些方法为构建多氯甲基取代化合物提供了有效路径. 并且随着可见光催化方法的发展, 氯仿还可以作为有效氯源合成氯取代化合物. 虽

然氯仿与烯烃的自由基反应取得了一定进展, 还存在以下几点不足亟待解决: (1) 烯烃的使用范围局限于芳基烯烃, 烷基烯烃底物与氯仿的自由基加成反应还有待拓展; (2) 目前的方法中, 氯仿选择性产生 $\cdot\text{CHCl}_2$ (α -氨基自由基间接促进或者光照条件) 或者 $\cdot\text{CCl}_3$ (过量过氧化物或者光照条件) 的手段还不够丰富; (3) 在不对称反应中的应用还未取得突破, 希望能通过设计合适的烯烃底物以及优化催化体系等手段, 从而促进该类型反应在不对称化学中的应用. 鉴于多氯甲基取代化合物在医药、农药及相关生物活性分子的合成方面具有潜在的应用前景和价值, 期望在不久的将来, 氯仿参与反应的领域能得到进一步发展, 为构建各种有价值的化合物提供可能.



图式 21 可见光照射条件下烯烃与氯仿合成 α -氯代酮
 Scheme 21 Synthesis of α -chloroketones from olefins with CHCl₃ under visible-light irradiation conditions



图式 22 α -氯代苯乙酮的反应机理
 Scheme 22 Possible mechanism of α -chloroacetophenones

References

- [1] (a) Lu, M.-Z.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4698.
 (b) Tian, Y.; Liu, Z.-Q. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 64855.
 (c) Li, X.; Xu, J.; Gao, Y.; Fang, H.; Tang, G.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2621.
 (d) Pan, C.; Gao, D.; Yang, Z.; Wu, C.; Yu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5752.
- [2] (e) Zwettler, N.; Dupé, A.; Klokić, S.; Milinković, A.; Rodić, D.; Walg, S.; Neshchadin, D.; Belaj, F.; Mösch-Zanetti, N. C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3170.
 (a) Huo, H.; Wang, C.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9551.
 (b) Ueda, M.; Doi, N.; Miyagawa, H.; Sugita, S.; Takeda, N.;

- Shinada, T.; Miyata, O. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4204.
- (c) Nishimine, T.; Taira, H.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 359.
- (d) Xu, C.; Zhu, Z.; Wang, Y.; Jing, Z.; Gao, B.; Zhao, L.; Dong, W.-K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2234.
- (e) Harada, S.; Masuda, R.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 4531.
- (f) Kusakabe, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7242.
- [3] (a) Gu, Z.-H.; Zakarian, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9702.
(b) Kapojos, M. M.; Abdjul, D. B.; Yamazaki, H.; Ohshiro, T.; Rotinsulu, H.; Wewengkang, D. S.; Sumilat, D. A.; Tomoda, H.; Namikoshi, M.; Uchida, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1911.
(c) Ardá, A.; Soengas, R. G.; Nieto, M. I.; Jiménez, C.; Rodríguez, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2175.
- [4] Liu, X.; Li, B.; Gu, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7547.
- [5] Huang, G.; Yu, J.-T.; Pan, C. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 305.
- [6] Wang, Z.; Ji, X.; Zhao, J.; Huang, H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 5512.
- [7] (a) Li, C.-C.; Yang, S.-D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4365.
(b) Liu, Z.; Zhong, S.; Ji, X.; Deng, G.-J.; Huang, H. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4422.
(c) Wu, X.; Zhao, F.; Ji, X.; Huang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4323 (in Chinese).
(巫晓婷, 赵峰, 姬小趁, 黄华文, 有机化学, **2022**, *42*, 4323.)
- [8] Chan, C.-W.; Lee, P.-Y.; Yu, W.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2559.
- [9] Sheng, W.; Jin, C.; Shan, S.; Jia, Y.; Gao, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 325 (in Chinese).
(盛卫坚, 金城安, 单尚, 贾义霞, 高建荣, 有机化学, **2016**, *36*, 325.)
- [10] Wang, T.-L.; Zhang, B.-S.; Liu, J.-J.; Liu, X.-J.; Wang, X.-C.; Quan, Z.-J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1004.
- [11] Iyer, A.; Ahuja, S.; Jockusch, S.; Ugrinov, A.; Sivaguru, J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11021.
- [12] Zhao, Z.-W.; Ran, Y.-S.; Huo, Y.-J.; Chen, X.; Ding, X.-L.; Zhang, C.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 4183.
- [13] Li, W.; Sun, Y.; Yao, Y.; Xu, Y.; Li, P.; Liu, Y.; Liang, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1727 (in Chinese).
(李文兰, 孙一苒, 姚永超, 许颖, 李鹏, 刘颖杰, 梁德强, 有机化学, **2019**, *39*, 1727.)
- [14] Ge, H.; Du, K.; Sheng, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1625 (in Chinese).
(葛浩程, 杜科莹, 盛卫坚, 有机化学, **2020**, *40*, 1625.)
- [15] Liu, B.; Hu, F.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1863.
- [16] Luo, W.; Jiang, K.; Li, Y.; Jiang, H.; Yin, B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2093.
- [17] Liang, Y.-Y.; Huang, J.; Ouyang, X.-H.; Qin, J.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 3684.
- [18] Huang, J.; Liang, Y.-Y.; Ouyang, X.-H.; Xiao, Y.-T.; Qin, J.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 7009.
- [19] Liu, H.; Yang, Z.; Yu, J.-T.; Pan, C. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 1085.
- [20] (a) Zhang, Y.-X.; Jin, R.-X.; Yin, H.; Li, Y.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7283.
(b) Xu, L.; Chen, J.; Chu, L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 512.
(c) Wu, M.-C.; Li, M.-Z.; Chen, Y.-X.; Liu, F.; Xiao, J.-A.; Chen, K.; Xiang, H.-Y.; Yang, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6412.
(d) Wu, M.-C.; Chen, Y.-X.; Li, M.-Z.; Xiao, J.-A.; Ye, Z.-P.; Guan, J.-P.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Yang, H. *J. Org. Chem.* **2022**, *88*, 6354.
- [21] Wu, C.; Hui, X.; Zhang, D.; Zhang, M.; Zhu, Y.; Wang, S. *Green Chem.* **2022**, *24*, 1103.
- [22] Chen, C.; Tan, H.; Liu, B.; Yue, C.; Liu, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3143.
- [23] Neff, R. K.; Su, Y.-L.; Liu, S.; Rosado, M.; Zhang, X.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16643.
- [24] Su, Y.-L.; Tram, L.; Wherritt, D.; Arman, H.; Griffith, W. P.; Doyle, M. P. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13682.
- [25] Zhang, J.; Zhou, P.; Yin, A.; Zhang, S.; Liu, W. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8980.
- [26] Chen, C.; Li, Y.; Pan, Y.; Duan, L.; Liu, W. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2032.
- [27] Mazzanti, S.; Kurpil, B.; Pieber, B.; Antonietti, M.; Savateev, A. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1387.
- [28] Chen, Y.; Qu, Z.; Chen, S.; Ji, X.; Deng, G. J.; Huang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1573.
- [29] Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rath, A. H.; Smith, I. E. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1093.
- [30] (a) Wang, Z.; Wang, L.; Wang, Z.; Li, P.; Zhang, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 429.
(b) Wu, M.-C.; Li, M.-Z.; Chen, J.-Y.; Xiao, J.-A.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Yang, H. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 11591.

(Zhao, C.)