

光诱导醇的直接脱羟基衍生化研究进展

鄢伯钰^a 吴阶良^a 邓金飞^a 陈丹^a 叶秀深^b 姚秋丽^{*,a,b}^(a) 遵义医科大学药学院 贵州遵义 563000)^(b) 中国科学院青海盐湖研究所 西宁 810008)

摘要 由于 C_{sp}³—O 键键能大的特点, 传统还原裂解醇类的方法多涉及间接的活化过程, 在温和条件下对醇 C_{sp}³—O 键直接裂解是一个巨大的挑战。近年来通过光诱导条件直接对其裂解进行脱羟基还原、脱羟基衍生化的策略取得了重大的突破, 这些策略相较于传统方法不需要预活化步骤, 也能避免传统当量氧化还原剂的使用, 具有更好的原子经济性、步骤经济性以及氧化还原经济性。该主题综述文献较少, 在此重点综述了光诱导下醇 C_{sp}³—O 键直接裂解还原及衍生化的进展, 从而进一步推动该领域的蓬勃发展。

关键词 醇; 还原; 烷基化; 脱羟基; 光化学

Recent Progress in Light-Driven Direct Dehydroxylation and Derivation of Alcohols

Yan, Boyu^a Wu, Jieliang^a Deng, Jinfei^a Chen, Dan^a Ye, Xiushen^b Yao, Qiuli^{*,a,b}^(a) College of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000)^(b) Qinghai Institute of Salt Lakes, Chinese Academy of Sciences, Xi'ning 810008))

Abstract Conventional methods for the reduction of alcohols mainly deal with the indirect cleavages of C_{sp}³—O bond involving tedious activated steps. In contrast, the more straightforward direct reduction of naturally abundant aliphatic alcohols to alkanes or other reductive derivatives poses a challenge to organic chemists due to the inherently stable and less reactive C_{sp}³—O bond. The development of direct reductive strategies induced by light is of utmost importance due to their atom economy, step economy and redox economy, and many progresses have been made in this area these years. However, very few reviews on this topic has been reported so far. Herein, the recent progress in the light-driven direct deoxygenation of alcohols with emphasis on important advances last ten years is reviewed, which is expected to further promote the vigorous development of this field.

Keywords alcohols; reduction; alkylation; dehydroxylation; photochemistry

醇类化合物在自然界中含量丰富、廉价易得、稳定低毒, 通过断裂 C_{sp}³—O 键对它们进行还原脱羟基是将可再生资源转化为工业生产原料的重要方法之一, 所生产的烷烃化合物可替代化石燃料, 是解决能源绿色可持续发展的途径之一^[1]。然而, 由于 C_{sp}³—O 键的键能大 (332.6 ~ 468.6 kJ/mol)^[2], 在温和条件下实现未活化 C_{sp}³—O 键的直接裂解是一个巨大的挑战。

除此以外, 醇类化合物的还原衍生化反应最近也受到了广泛关注, 天然存在且稳定易得的醇相较于其他原

料作为反应底物更加绿色环保, 多种基于自由基机理的还原偶联反应被广泛研究, 尤其是利用光源诱导的策略, 更是当前化学合成的研究热点^[3]。

虽然有不少综述对相关的主题进行报道, 比如 König 课题组^[4]在 2013 年综述了非光诱导条件下间接的醇脱氧反应, 2015 年毛国梁课题组^[5a]、2018 年傅尧课题组^[5b]、2019 年 Compain 等^[5c]综述了邻二醇或 α-羟基酮等醇类物质的脱羟基还原或衍生化反应, 2018 年施章杰课题组^[6a]及 2020 年李朝军课题组^[6b]综述了酚类化合物

* Corresponding author. E-mail: yaoqiuli@zmu.edu.cn

Received March 23, 2023; revised May 4, 2023; published online June 6, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22161053, 21801261), the Guizhou Science and Technology Department (No. [2020]1Z003), the Guizhou Education Department (No. 20195201900), the Zunyi Medical University Outstanding Young Talents (No. 18zy-003), and the Thousand Talents Plan of Qinghai Province.

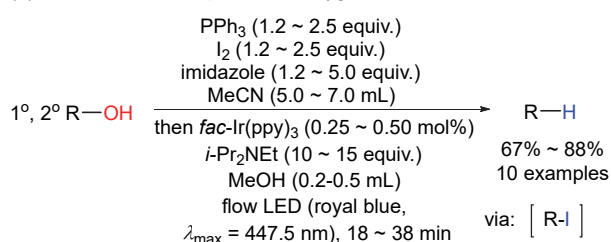
国家自然科学基金(Nos. 22161053, 21801261)、贵州省科技厅(No. [2020]1Z003)、贵州省教育厅(No. 20195201900)、遵义医科大学优秀青年人才(No. 18zy-003)和青海省千人计划资助项目。

C—O 键的裂解反应, 2020 年杜鼎课题组对光诱导 C—S 键裂解构建 C—C 键的主题进行了综述^[7], 但针对光诱导下醇 C_{sp}³—O 键的一步裂解还原或衍生化反应的综述较少, 因此, 本综述对近十年来该领域的研究进展进行总结, 期望能够促进醇类化合物在有机合成中的综合利用。

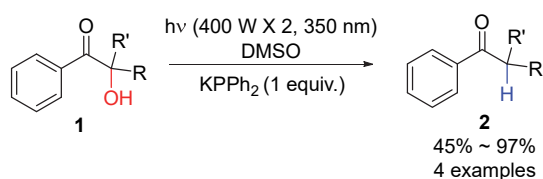
1 光诱导醇的直接裂解还原反应

由于难以直接将醇的 C_{sp}³—O 键进行裂解, 因此如果在一个反应体系中先将其原位转化为活化的化学键如 C_{sp}³—I 键, 再进一步进行后续还原, 也能通过一锅法还原醇为烷烃类化合物, 能避免传统多步预活化的繁琐操作。该策略于 2013 年被 Stephenson 课题组^[8]通过流动化学系统应用于 1°或 2°醇的一锅脱氧还原, 该反应可以在温和的条件下进行。该方法先将醇在 PPh₃/I₂/imidazole 条件下转化为烷基碘, 后者继而在可见光照射下由 *fac*-Ir(ppy)₃ 催化进行一锅脱碘还原反应, 醚、羧酸酯、酯、磺酰胺、缩醛或烯烃等基团在该体系中均不受影响(Scheme 1a)。

(a) Photoinduced one-pot flow deoxygenation



(b) Photoinduced deoxygenation of α -hydroxyketones

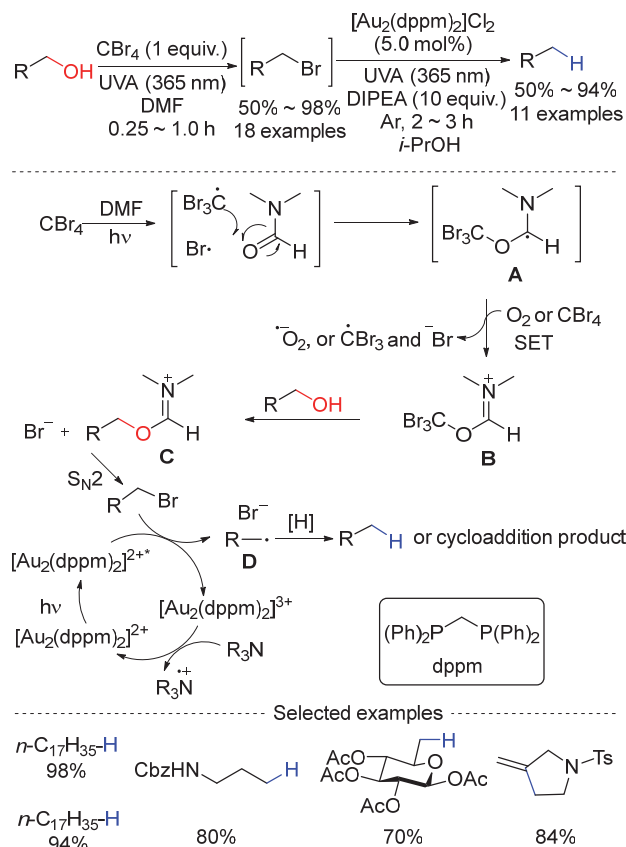


Scheme 1 光诱导醇的一锅脱氧反应

Scheme 1 Photoinduced one-pot deoxygenation of alcohols

同年, Santiago 课题组^[9]报道了一种在紫外光诱导下对 α -酮醇选择性去羟基化的反应。该策略通过光诱导二苯基磷阴离子与底物的电子转移反应能够有效地还原伯、仲或叔 α -酮醇为酮类化合物, 而羰基不受影响(Scheme 1b)。

2015 年, Barriault 课题组^[10]报道了伯醇在紫外光照射下脱氧溴化, 及后续在 [Au₂(dppm)₂]Cl₂ 催化下的还原反应(Scheme 2)。该体系以 CBr₄ 作为溴源, 由醇作为前体生成烷基自由基, 进而还原或环化, 具有广泛的运用价值。作者提出该反应是 CBr₄ 在光照条件下形成亲电



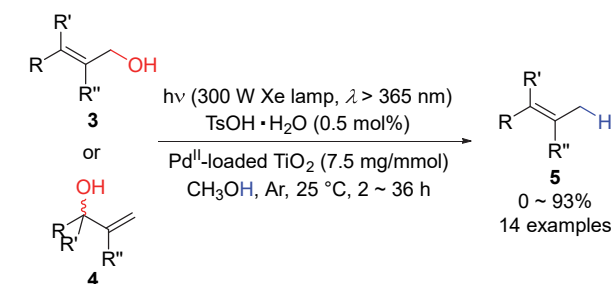
图式 2 光及金催化剂诱导下醇的脱氧反应

Scheme 2 Photocatalytic deoxygenation of alcohols via gold catalyst

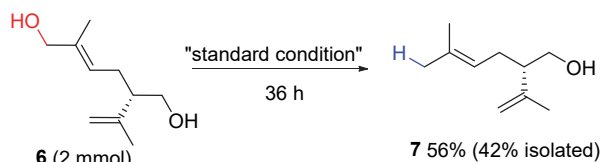
性自由基, 并与 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)反应生成自由基中间体 A, 该中间体很容易被 CBr₄ 或 O₂ 氧化生成正离子中间体 B; 后者与伯醇发生取代反应生成正离子中间体 C, C 再与溴负离子进行亲核取代生成溴代产物 R—Br。[Au₂(dppm)₂]²⁺ 配合物被光激发到激发态后, 再被 R—Br 通过单电子转移氧化淬灭, 从而转化为 [Au₂(dppm)₂]³⁺ 及烷基自由基 D, 前者被胺还原为初始态, 后者从 H 供体 *i*-PrOH 中得 H 转化为还原产物 R—H, 或与底物中的不饱和键发生环合反应生成五元或六元环产物。

烯丙醇常见于天然产物如萜类化合物中, 将其 C_{sp}³—O 键直接还原可转化为有用的烯烃。2017 年 Saito 课题组^[11]报道了在近紫外/可见光下以 Pd^{II}Cl₂(CH₃CN)₂ 负载的 TiO₂ 作为催化剂的条件下烯丙基醇进行选择性的还原。在该反应中, 溶剂 CH₃OH 发挥氢供体、电子供体及空穴捕获剂的功能。此外, 通过设置适当的光照时间, C=C、苯酚、醚、氯芳基、酯、酰胺和腈基等官能团都能很好地耐受, 该策略能够通过一步反应将化合物 6 转化为 (*S*)-(+)-薰衣草醇(7), 不产生当量的金属废弃物, 也不需要传统的保护/去保护步骤(Scheme 3), 并且反应的产物以 *E* 构型为主, 为综合利

用烯丙醇化合物提供了一种有效的方法。



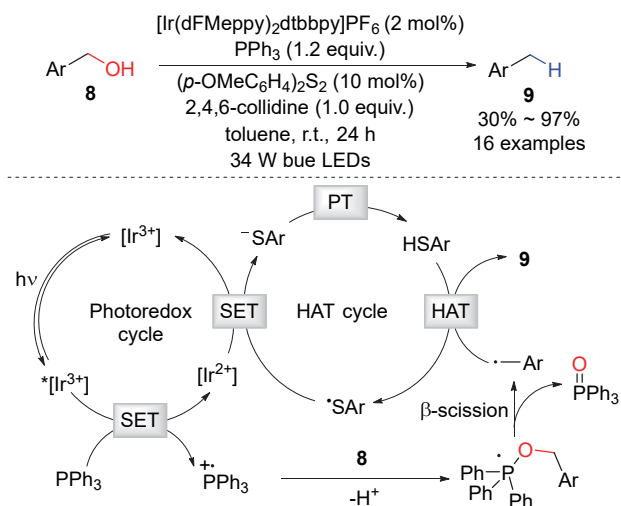
Photocatalytic transfer hydrogenolysis of **6** to (S)-(+)-lavandulol (**7**)



图式 3 光诱导烯丙醇的氢转移还原

Scheme 3 Photocatalytic transfer hydrogenolysis of allylic alcohols

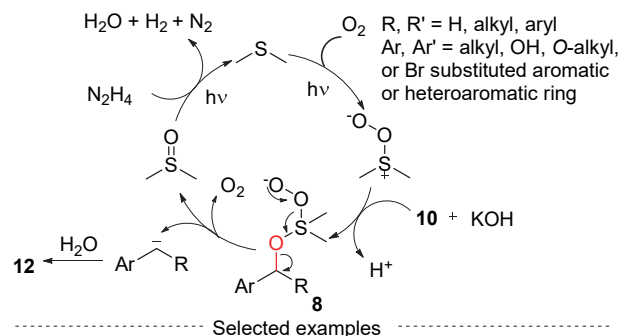
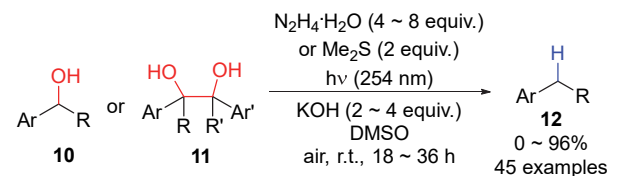
2018 年 Doyle 课题组^[12]报道了 Ir 催化下苄醇的脱羟基还原反应(Scheme 4). 该反应涉及 PPh_3 被处于激发态的 Ir^* 催化剂氧化形成三苯基膦阳离子自由基后再与苄醇反应形成磷中心自由基中间体, 后者通过 β -裂解形成苄基自由基, 继而通过末端 H 原子转移(H atom transfer, HAT)生成甲苯化合物. 此外, 通过调控反应条件, 羧酸类底物在该体系中也能被还原为相应的醛。



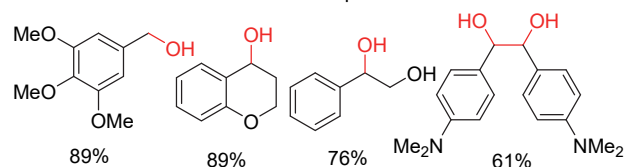
图式 4 Ir 催化剂介导苄醇的还原

Scheme 4 Reduction of benzylic alcohols via Ir catalyst

前述所报道的醇类化合物的还原多数需要金属催化剂的参与, 但金属催化剂的使用可能存在反应成本高以及金属残留等问题. 2020 年李朝军课题组^[13]报道了在无金属参与下由紫外光诱导醇与水合肼的还原反应(Scheme 5). 该方法对 1°醇、2°醇以及邻二醇具有良好的官能团耐受性和选择性. 机理研究表明, 在光的促进



Selected examples



图式 5 光诱导、无金属参与下苄醇的脱氧还原

Scheme 5 Light-driven metal-free direct deoxygenation of benzylic alcohols

下二甲基亚砆(DMSO)与肼反应原位生成二甲基硫醚, 同时释放 N_2 、 H_2 和 H_2O . 二甲基硫醚与光激发后的 O_2 相互作用, 再在碱存在下与醇反应, 继而裂解释放 O_2 、DMSO 及碳负离子中间体, 后者从水中提取氢质子得到产物 **12**. 基于上述机理研究, 若用二甲基硫醚代替水合肼, 上述转化也能顺利进行. 此外, 邻二醇以及天然木质素的 β -1 和 β -O-4 模型底物在该反应体系下也能发生 $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{—O}$ 及 C—C 键的断裂, 以中等产量转化为芳香族产物. 该体系更适用于给电子基取代的苄醇, 对于吸电子基(如 CF_3 、 F 和 CN)取代的底物反应活性极低, 并且底物中的醚键也会发生 C—O 键裂解生成酚类副产物.

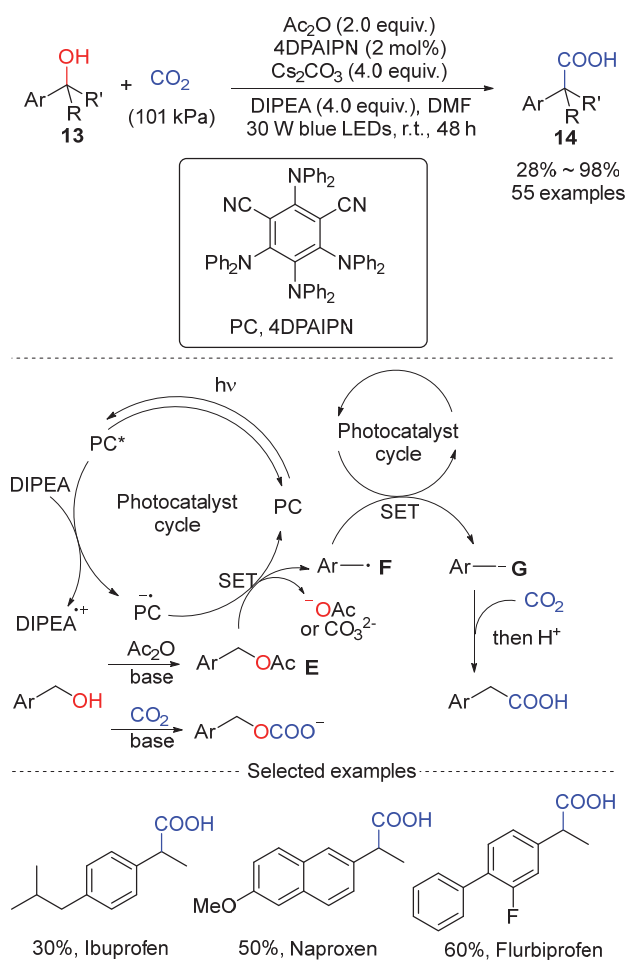
上述策略成功实现了醇的脱羟基还原, 为转化自然界中大量存在的醇类物质为生物能源物质提供了有用的策略, 更多成本低廉、试剂无毒无害的方法值得进一步探索.

2 光诱导醇的直接脱羟基羧化反应

直接用低毒、易得和稳定的醇作为起始原料, 使用光氧化还原催化对醇进行一步脱羟基羧化反应合成羧酸近年来已经成为了研究的热点, 尤其是以大量存在、廉价无毒的 CO_2 作为碳源更是吸引了合成化学家的广泛兴趣.

2022 年余达刚课题组^[14]报道了在无过渡金属参与的温和条件下, 苄醇衍生物(**13**)与二氧化碳在可见光诱

导下发生脱羟基羧化反应(Scheme 6). 除了 1°、2°及具有挑战性的 3°苄醇外, 酯类原料也可以发生 $C_{sp^3}-O$ 键的裂解羧化反应, 可用于药物分子如布洛芬、萘普生、非诺洛、芬氟比洛芬的合成. 该反应可能经历了下述机理: 苄醇和酸酐反应首先生成乙酸苄酯 **E**; 催化剂(PC, 4DPAIPN)被光诱导转化到激发态, 再被二异丙基乙胺(DIPEA)还原淬灭转化为负离子自由基中间体(PC^{-•}), 后者继而与 **E** 发生单电子转移(SET)及 $C_{sp^3}-O$ 键的裂解反应, 从而生成苄基自由基 **F**. **F** 继续通过 SET 被还原为苄基碳负离子 **G**, **G** 再通过亲核进攻 CO_2 及进一步的质子化反应生成羧酸(**14**). 作者认为在没有酸酐的情况下醇和 CO_2 可在碱的存在下生成碳酸盐, 并经历类似的过程进行转化.

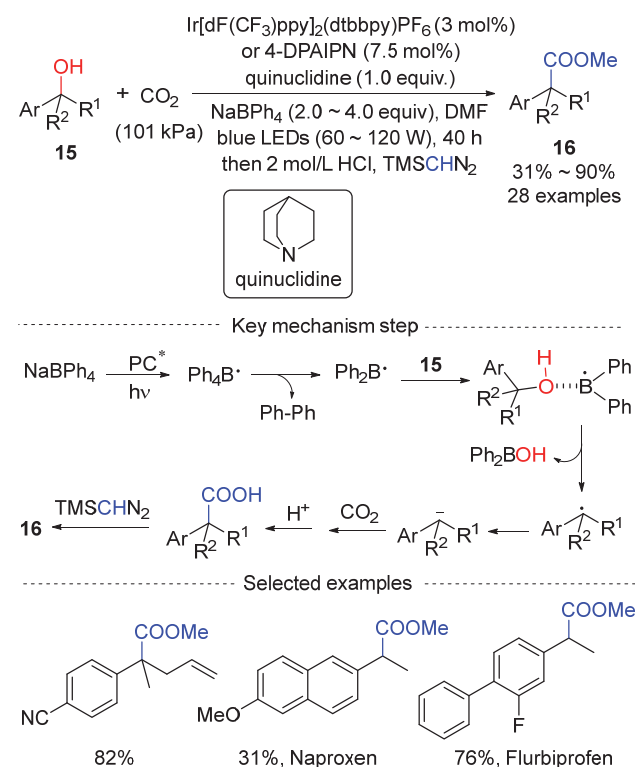


图式 6 光诱导无金属参与下苄醇的羧化反应

Scheme 6 Light-driven metal-free direct carboxylation of benzylic alcohols

与此同时, 夏纪宝课题组^[15]也报道了由苄醇简洁合成苄基羧酸的方法. 在可见光激发下, 金属 Ir 络合物或卟啉衍生物作为光催化剂转化到激发态, 再将四苯基硼酸钠转化为二苯硼基自由基, 后者进而活化裂解伯、仲、叔苄基醇(**15**)的 $C_{sp^3}-O$ 键为苄基自由基, 并转化为

二苯基硼酸(Ph_2BOH); 苄基自由基后续被还原为苄基负离子后再与 CO_2 反应, 转化为芳基乙酸类化合物(Scheme 7). 在该体系中, 奎宁环(quinuclidine)作为碱能够与二苯基硼酸存在氢键作用力, 从而抑制苄基负离子的质子化, 提高羧化反应的比例. 不过该方法不适用于非苄位的醇.



图式 7 硼自由基介导苄醇的羧化反应

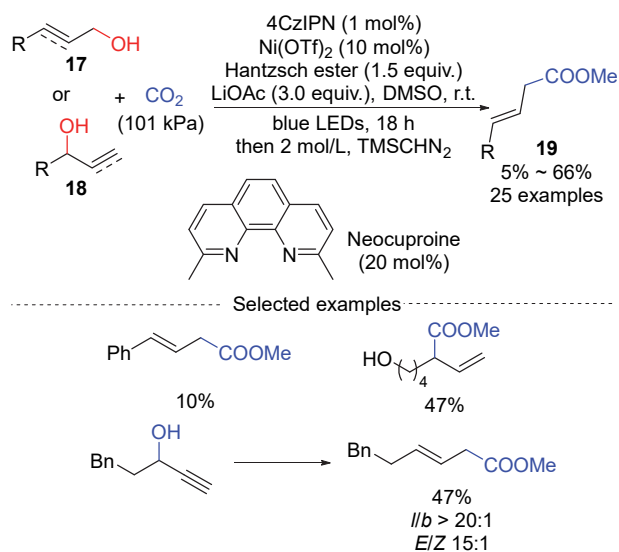
Scheme 7 Carboxylation of benzylic alcohols via boryl radical

与此同时, 席婵娟课题组^[16]报道了有机光敏剂及镍催化剂双重催化下烯丙醇或炔丙醇(**17**, **18**)的羧化反应, 能以中等的产率立体选择性地制备线性的(*E*)-构型羧酸酯(**19**, Scheme 8). 值得指出的是, 即便是炔丙醇作为底物, 仍然生成双键取代的羧酸衍生物; 而 Hantzsch 酯发挥还原剂的作用.

上述方法均为醇类化工原料的选择性羧化反应提供了重要的突破, 促进了高附加值产品的开发. 不过除了活性较高的苄醇或烯丙基醇外, 尚需进一步开发新的体系以促进非活化醇类的直接羧化, 实现醇类资源的绿色转化.

3 光诱导醇的直接脱羟基卤代反应

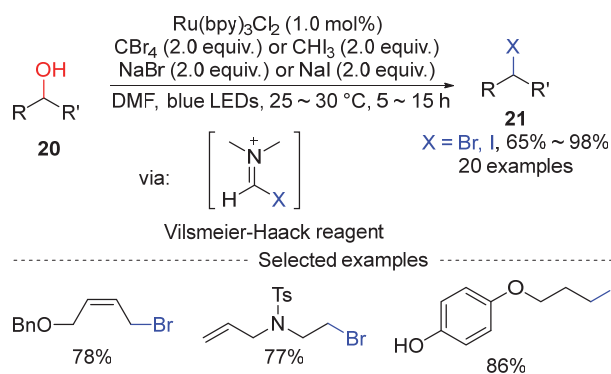
由于卤素是良好的离去基, 卤代烃是有机合成中常用的活泼中间体, 对自然界中大量存在的醇进行卤化反应是获得有机卤代物最受欢迎和最经济有效的方法之一.



图式 8 光氧化还原剂及镍双重催化下烯丙醇的直接羧化反应

Scheme 8 Direct carboxylation of allylic alcohols by photoredox/nickel dual catalysis

早在 2011 年, Stephenson 课题组^[17]利用 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 作为催化剂、在蓝光激发下实现了 1°、2°醇(20)位点选择性的溴代或碘代反应(Scheme 9). 该体系以溴化钠或碘化钠作为卤源, 条件温和, 废物较少, 产率中等至良好, 并且官能团耐受性良好, 底物中的酰胺基、双键、叁键、酯、醚键、酚羟基等均不受影响. 该反应机制可能是 Ru 催化剂在光激发下诱导 CBr_4 与 DMF 形成 Vilsmeier-Haack 试剂, 进而发生卤代反应.

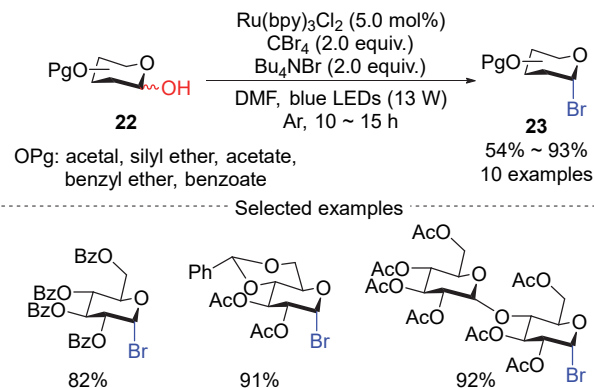


图式 9 光催化剂促进醇的卤代反应

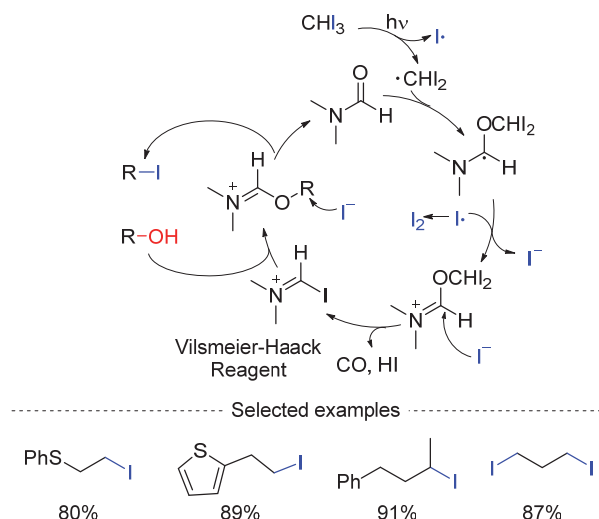
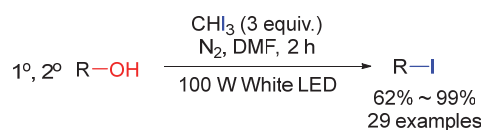
Scheme 9 Photocatalytic halogenation of alcohols

上述类似的方法被薛伟华课题组^[18]进一步应用于半缩醛糖(22)的高效溴代反应, 从而合成 α -构型的溴代物 23(Scheme 10).

2018 年, Zhao 等^[19]开发了一种针对 1°或 2°醇的脱羟基碘化反应体系(Scheme 11). 该反应以可见光作为光源, 以碘仿作为碘源, 条件温和、成本低廉和操作简单.



图式 10 光催化剂促进糖的溴代反应
Scheme 10 Photocatalytic bromination of saccharides



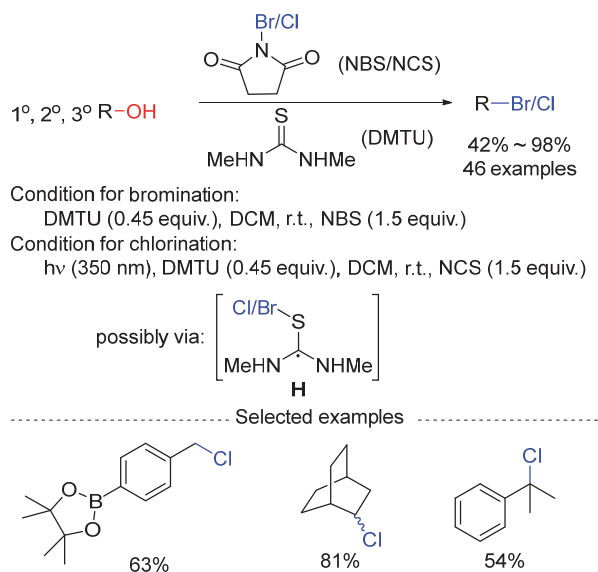
图式 11 可见光驱动醇的碘代反应

Scheme 11 Transformation of alcohol to iodide under visible light

作者认为该反应首先是碘仿与 DMF 在光照条件下反应生成 Vilsmeier-Haack 试剂, 后者继而与醇发生碘代反应. 该研究还采用了流动光反应器, 因而具有大规模生产的潜力, 不过该方法对苄醇或叔醇的反应活性很低.

2020 年 Reany 等^[20]发展了一种利用 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)或 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)直接将醇溴代或氯代的方法, 由于 NCS 的 C—Cl 键键能较 NBS 的 N—Br 键大, 因而, 前者参与的氯代反应需要紫外光 (350 nm) 激发, 而溴代反应不需要(Scheme 12). 在该体系中, 硫脲 DMPU 的作用可能是诱导 N—X 键的裂解形成更稳定的卤代自由基中间体 H.

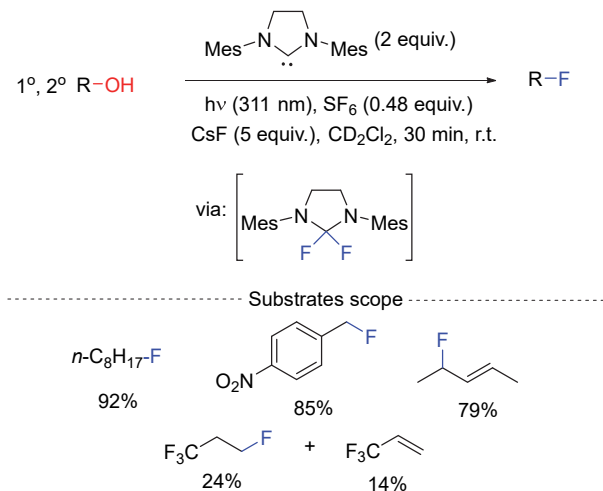
在醇的直接氟代反应方面, 2018 年 Kemnitz 等^[21]利用富电性的 *N*-杂卡宾在紫外光(311 nm)激发下诱导 SF_6



图式 12 NBS 或 NCS 介导醇的直接卤代反应

Scheme 12 Halogenation of alcohols via NBS or NCS

气体对醇进行直接氟代反应, 作者研究了 4 个底物的氟代, 对于 3,3,3-三氟丙-1-醇, 除了羟基被氟代之外, 还脱水生成 14% 的 3,3,3-三氟丙-1-烯副产物(Scheme 13).



图式 13 NBS 或 NCS 介导醇的直接卤代反应

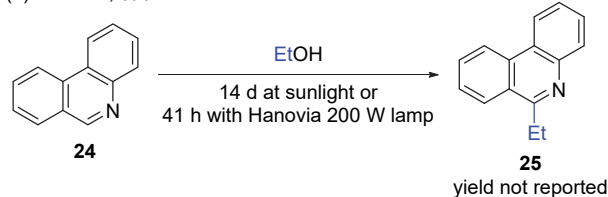
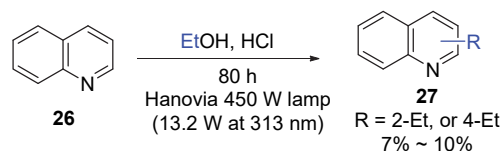
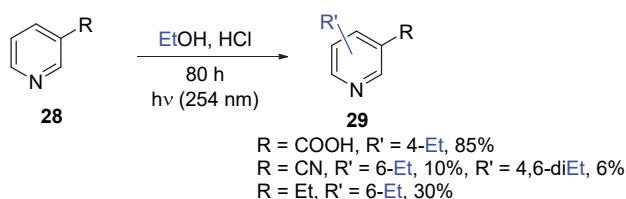
Scheme 13 Halogenation of alcohols via NBS or NCS

由此可见, 在光激发下醇能直接发生氟代、氯代、溴代或碘代反应, 不过仍需进一步设计更简易、廉价和绿色的策略, 从而在成本的控制、手性中心的控制、操作的简便性、方法的通用性以及绿色节能等方面优于经典的醇卤代反应, 从而适应实际生产需求。

4 光诱导醇的直接脱羟基烷基化或芳基化反应

由前述研究可知, 通过光诱导能有效地促使醇 $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{—O}$ 键的裂解, 从而绿色环保地转化为自由基中间体。基于醇廉价稳定和反应条件绿色环保等优势, 以醇

作为自由基前体直接与自由基受体进行偶联反应已经成为当前绿色光反应研究的前沿热点。若以甲醇作为底物, 还能实现药物分子的后期甲基化修饰, 从而在药物研发中发挥“神奇的甲基化效应”^[22]。实际上自 1968 年以来 Stermitz 等^[23]就陆陆续续地研究了紫外光诱导醇对吡啶、喹啉和吡啶衍生物等缺电性芳杂环的一步脱羟基烷基化反应(Scheme 14), 不过这些反应多局限于紫外光诱导, 反应选择性、底物适用性均有待提高。

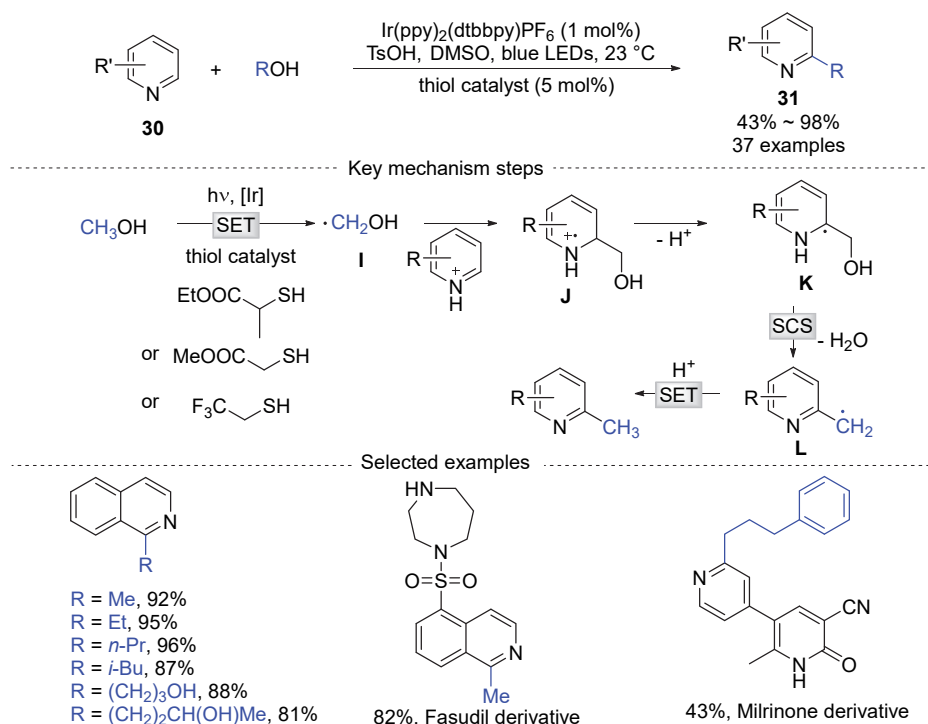
(a) Stermitz, *et al.* 1968(b) Stermitz, *et al.* 1970(c) Takeuchi, *et al.* 1974

图式 14 光诱导醇脱羟基烷基化反应

Scheme 14 Photoinduced deoxyalkylation with alcohols

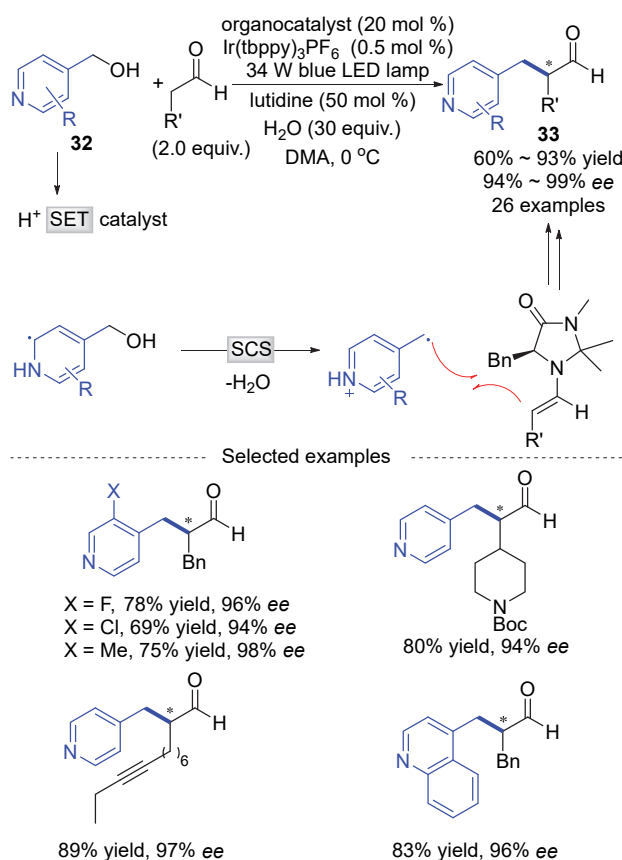
2015 年, MacMillan 课题组^[24]通过模拟自然界“自旋中心转移”(spin-centre shift, SCS)的策略实现了非活化醇作为自由基前体对吡啶衍生物的烷基化反应, 该策略可进一步应用于药物的后修饰, 具有广泛的应用前景(Scheme 15)。在该体系中, Ir 催化剂发挥光敏剂的作用, 而硫醇催化剂介导醇发生 H 转移生成羟基取代的碳自由基中间体(I), 后者加成到缺电性的吡啶环中构建 C—C 键, 并通过自旋中心转移促使中间体 K 的醇羟基 $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{—O}$ 键裂解, 所生成的碳自由基(L)进而被还原并质子化, 生成烷基化产物(31)。

在醇对 $\text{sp}^3\text{—C}$ 的烷基化反应方面, MacMillan 课题组^[25]在 2018 年对上述策略进一步拓展(Scheme 16), 通过 Ir 络合物及手性有机胺催化剂接力催化, 在 0 °C 下实现了吡啶或喹啉取代的苄醇(32)对醛 α -位的不对称脱羟基烷基化反应, 能以高产率及 ee 值不对称合成 α -苄基醛(33)。该反应具有良好的官能团兼容性, 比如碳碳双键、碳碳叁键或氮杂环均不受影响。此外, 苄醇的乙酸



图式 15 可见光诱导醇的脱氧烷基化反应

Scheme 15 Visible light induced deoxyalkylation with alcohols



图式 16 自旋中心转移策略于醇与醛的不对称苯基化反应

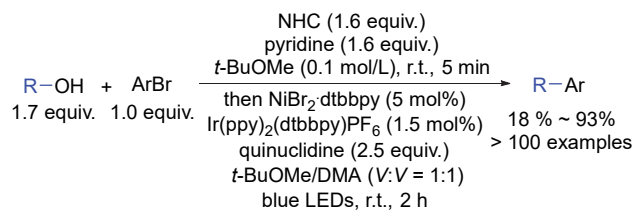
Scheme 16 Spin-center shift-enabled enantioselective benzylation of aldehydes with alcohols

酯、甲基醚、硅醚或季铵盐衍生物也能在上述体系中顺利发生不对称烷基化反应。

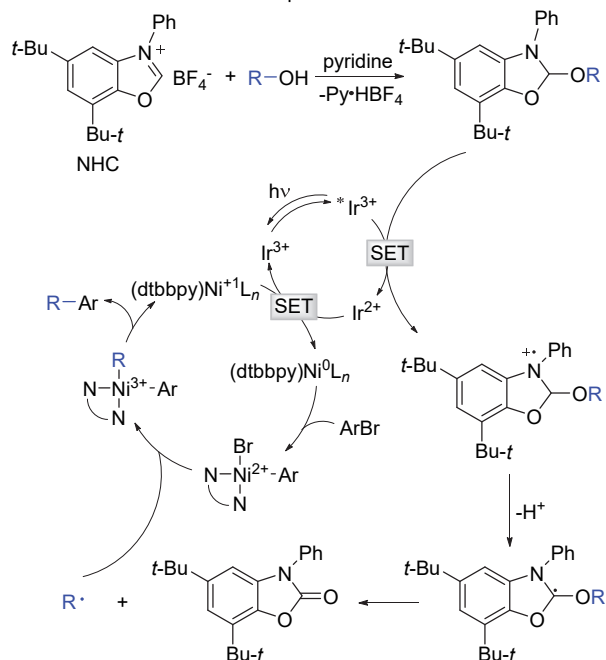
在醇对 $\text{sp}^2\text{-C}$ 的烷基化反应方面, 2021 年, MacMillan 课题组^[26]还实现了 Ir 催化剂及氮杂卡宾(NHC)介导下伯、仲、叔醇、糖类或复杂的药物分子与芳基卤代物的高效脱羟基偶联反应(Scheme 17), 该体系底物适用性非常广, 反应选择性好, 对于 C2 对称的手性二元醇, 还能控制分步的立体选择性芳基化反应, 从而不对称合成双芳基取代产物, 也可应用于药物的后期修饰, 比如紫杉醇的后期官能团化反应, 模块化合成抗糖尿病药物 Januvia 等。该反应机制涉及 NHC 及 Ir 催化剂介导醇裂解形成烷基自由基, 后者在 Ni 催化剂的介导下依次通过配体交换反应、还原脱除反应生成偶联产物。

在醇参与 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 的偶联反应方面, MacMillan 课题组^[27]2022 年利用类似上述 NHC 活化醇的策略, 用脂肪酸的高价碘试剂来代替卤代烃, 实现了 Ir 光敏剂、Ni 络合物接力催化下一系列醇的直接脱羟基偶联反应(Scheme 18), 该体系所使用的醇及羧酸具有天然大量存在、稳定易得、易操作的优势。

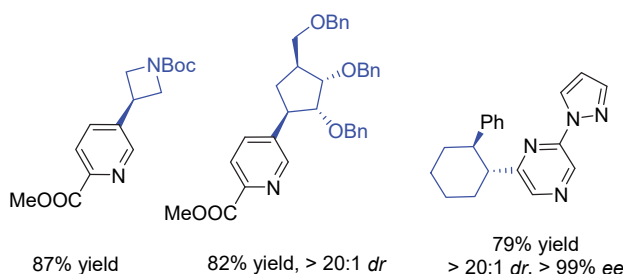
MacMillan 课题组^[28]在 2022 年还进一步利用 NHC 活化醇的策略实现了伯、仲、叔醇的脱氧三氟甲基化, 通过 Ir 催化剂、铜络合物的共同催化, 由廉价的醇构建 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—CF}_3$ 键, 合成高附加值的三氟甲基衍生物(Scheme 19)。该体系底物适用性广, 能对许多单糖、核



Proposed mechanism



Selected examples



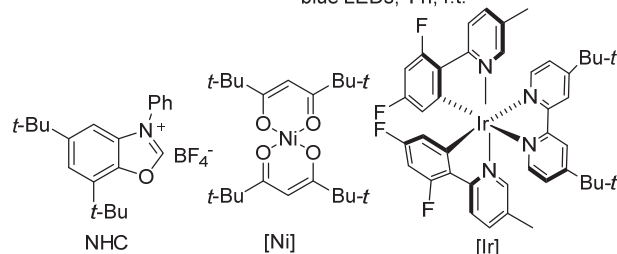
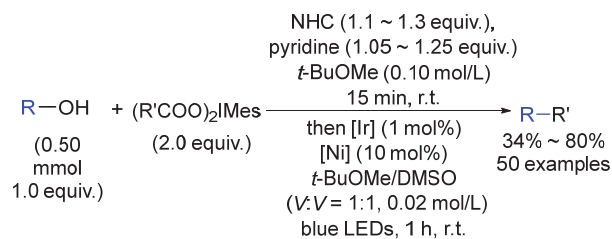
图式 17 NHC 介导醇与卤代烃的偶联反应

Scheme 17 NHC-mediated coupling of alcohols with aryl halide

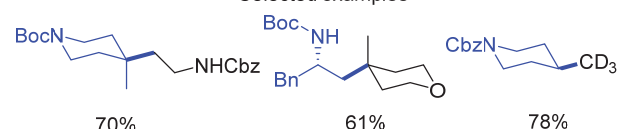
昔、复杂的类药分子等等进行脱羟基衍生化。

上述 NHC 介导醇直接脱羟基生成烷基自由基的策略还继续被拓展应用加成到烯烃化合物(34)中, 该体系同样展现出良好的底物适用性, 还可应用于多官能团药物或生物分子的后修饰中(Scheme 20)^[29]。

除了 McMillan 课题组上述研究外, 2021 年吴雪松课题组^[30]报道了一种光诱导下 1°、2°、3°醇及多元醇与缺电性烯烃的选择性多米诺自由基脱羟基加成反应(Scheme 21)。该体系通过二硫化碳、叔丁醇钠介导醇原位形成氧化还原电势低的黄原酸酯负离子(M), M 继而被激活后的[Ir]*催化剂氧化形成黄原酸酯自由基(N), N

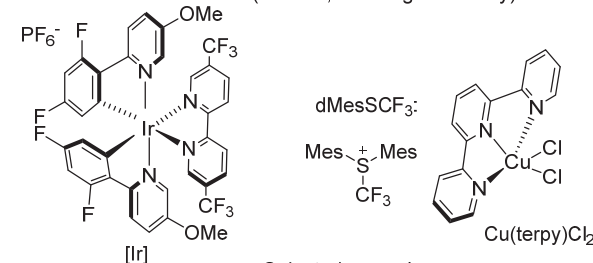
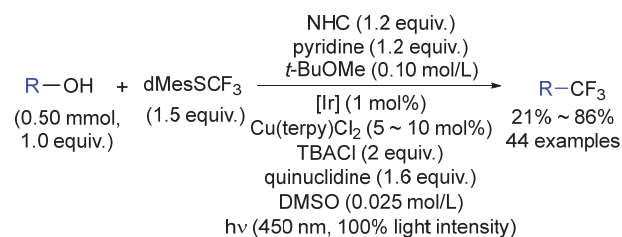


Selected examples

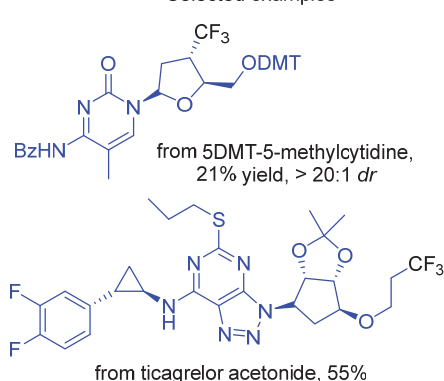


图式 18 NHC 介导醇与羧酸衍生物的偶联反应

Scheme 18 NHC-mediated coupling of alcohols with carboxylic acid derivatives

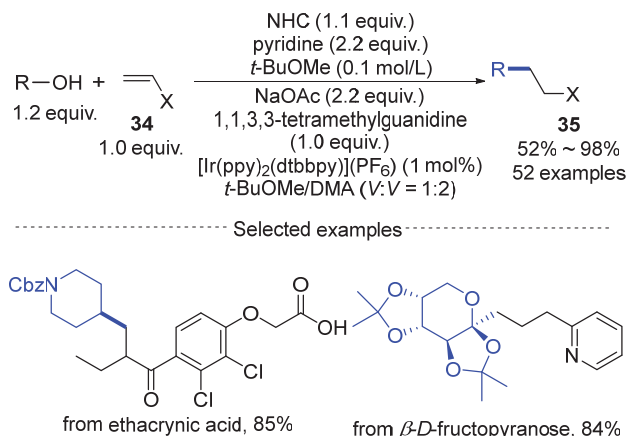


Selected examples



图式 19 醇的直接三氟甲基化反应

Scheme 19 Direct trifluoromethylation of alcohols



图式 20 醇与 Michael 受体的烷基化反应

Scheme 20 Alkylation with alcohols and Michael acceptors

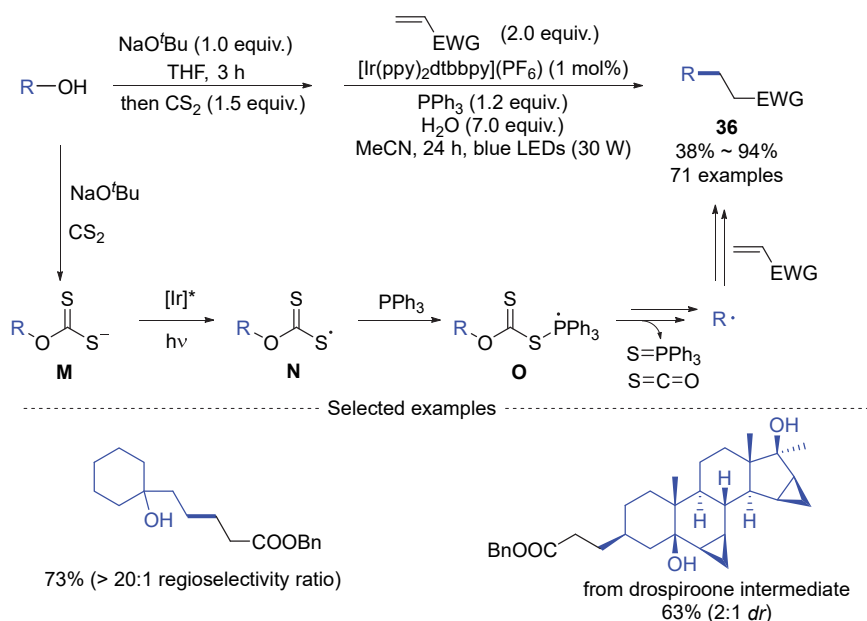
进一步在三苯基膦介导的 β -裂解反应中转化为烷基自由基, 后者继而加成到缺电性的烯炔中, 最终得到加成产物 **36**。当底物中有多种醇羟基时, 伯羟基能选择性地裂解, 而仲或叔羟基几乎不反应, 因而该体系可应用于药物或天然产物的选择性后修饰中。该体系不适用于烯丙醇、苄醇、溴代脂肪醇、酚等底物。

吴雪松课题组还进一步将上述体系扩展至磺酰基取代的烯炔^[31]、亚胺^[32]或脲^[33]的烷基化反应中, 且外, 他们发现原位生成的黄原酸负离子不需要光敏剂即可吸收 402 nm 附近的蓝光转化为激发态, 进而与不饱和底物反应, 能以良好的底物适用性合成胺(**38**)或 *E* 构型为主的烯炔(**37**)或脲(**39**, Scheme 22)。

Hong 课题组^[34]于 2022 年设计了吡啶盐(**40**)与三叔

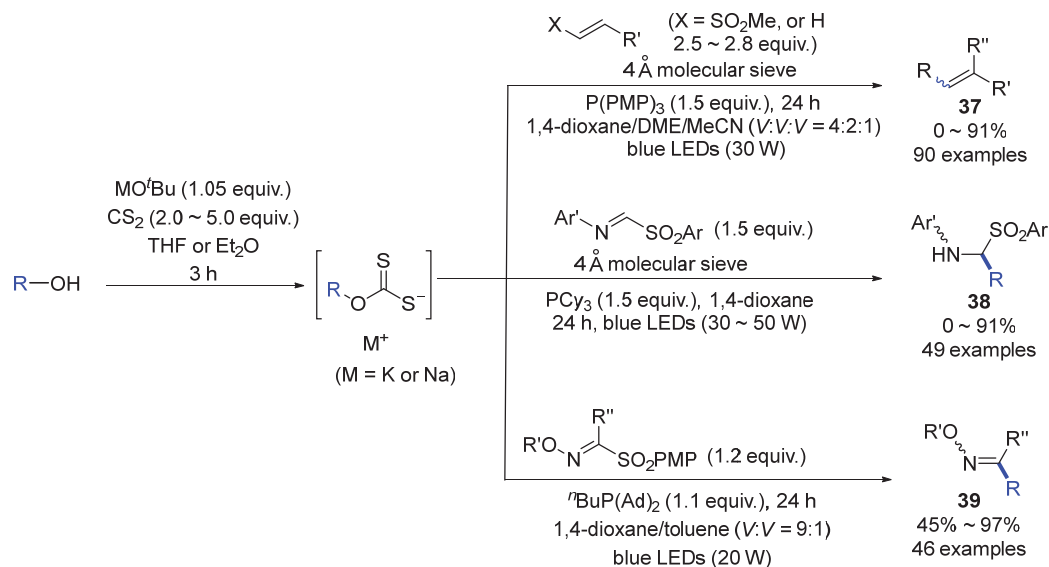
丁基磷形成受阻路易斯酸碱对(frustrated Lewis pairs)的策略, 实现了吡啶衍生物与醇或硫醇的位点选择性烷基化反应(Scheme 23)。作者提出该反应的机制为: 吡啶盐(**40**)作为 Lewis 酸与三叔丁基磷形成受阻路易斯酸碱对, 该受阻路易斯酸碱对能通过单电子转移过程产生自由基中间体(**P**), **P** 继而与醇或硫醇原位生成的黄原酸酯负离子发生单电子转移及 β -裂解反应产生烷基自由基, 后者最终加成到吡啶环中生成 **41**, 该过程通过可见光激发能加快反应速度。

在紫外光诱导醇参与 Minisci 反应方面, 李朝军课题组^[35]于 2017 年报道了以紫外光(254 nm)作为光源、无需任何催化剂或传统氧化还原剂, 用甲醇即可与含氮芳香化合物(**42**, 如吡啶、喹啉、噻吩、嘌呤等)发生甲基化反应(Scheme 24)。作者提出该体系的反应机理与 MacMillan 课题组的方法(Scheme 15)类似, 均经过羟甲自由基中间体加成到芳杂环的过程。其中, 羟甲自由基形成的机制有 4 种可能的途径: (a)由甲醇与芳杂环通过单电子转移形成; (b)由二氯甲烷被紫外光激发后产生氯自由基, 并进一步攫取甲醇的 α -H 形成; (c)直接由二氯甲烷与甲醇在光激发下的单电子转移过程形成; (d)当二苯甲酮被加入到体系时, 它被紫外线激发到三线态后也能攫取甲醇的 α -H, 使之形成羟甲自由基。该方法条件简便、成本低廉, 相较于传统体系(Scheme 14)而言, 具有更广的底物适用性、更好的反应选择性及更高的产率。不过芳环上的溴取代基容易被脱除; 对于有多个位点的底物, 还可能获得单取代或多取代的甲基化产物; 也可

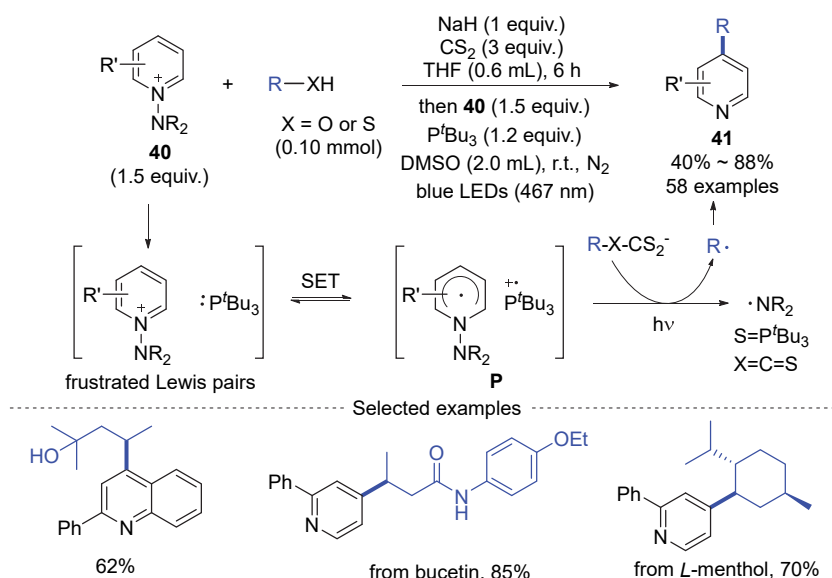


图式 21 醇与 Michael 受体的脱羟基加成反应

Scheme 21 Dehydroxylation addition of alcohols with Michael acceptors



图式 22 无催化剂条件下醇与不饱和物的脱羟基烷基化反应
Scheme 22 Catalyst-free dehydroxylative alkylation of unsaturated compounds with alcohols



图式 23 受阻路易斯酸碱对介导醇或硫醇的直接烷基化反应
Scheme 23 Direct alkylation with alcohols and thiols via frustrated Lewis pairs

能生成氯自由基加成到芳环的副产物。

上述高效构建 $C(sp^3)-C(sp^2)/C(sp^3)$ 键的研究为醇的综合应用提供了十分有意义的策略。当然,相较于有机合成中活泼的卤代烃、硼酸酯等偶联前体,醇类直接裂解参与 $C-C$ 键的偶联反应仍有很大的发展空间。

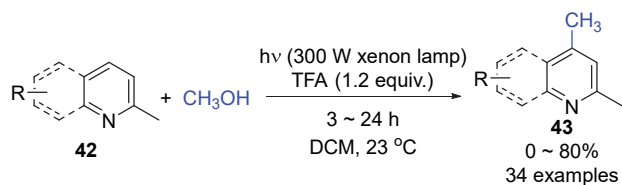
5 光诱导醇的直接脱羟基胺化反应

以醇作为醛的前体,通过醛转化为胺类衍生物也是一种开发利用醇类化合物的思路。

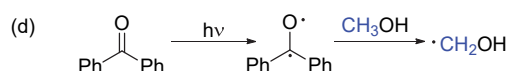
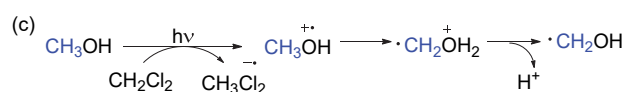
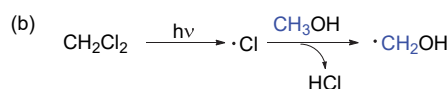
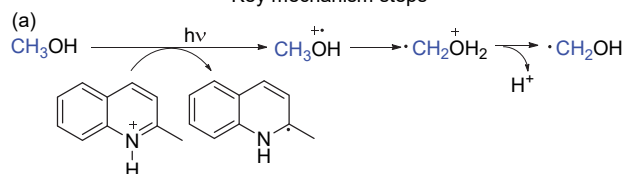
2021 年,柯方课题组^[36]报道了一种以白光为光源、以碘单质作为光敏剂,1°醇与 2-氨基苯甲酰胺(**44**)在水

相中反应制备喹唑啉酮(**45**)的环氧化反应。该方法条件温和,产率高,添加剂廉价易得,是一种绿色合成喹唑啉酮衍生物的方法。该反应机制涉及光诱导下碘单质催化氧化醇为醛,后者再与 **44** 发生亲核加成及取代环合、并氧化的过程(Scheme 25)。

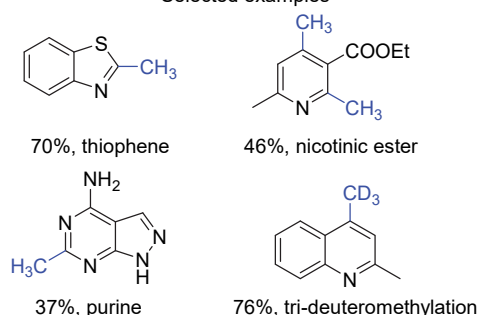
同年,乐长高课题组^[37]也类似地报道了叔丁基过氧化物(TBHP)介导下 1°或 2°醇与 2-氨基苯甲酰胺(**44**)反应制备喹唑啉酮的环化反应。在该体系中蓝光诱导 TBHP 的过氧键发生均裂生成叔丁氧自由基,从而将 1°醇氧化为醛,后者经过类似 Scheme 25 的环合、氧化过程生成最终的喹唑啉酮衍生物 **47**;而 2°醇也是类似地



Key mechanism steps



Selected examples



图式 24 紫外光诱导醇参与的甲基化反应

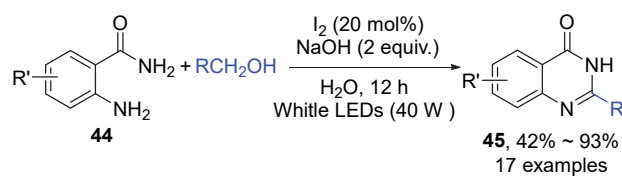
Scheme 24 UV-light induced methylation with alcohols

被氧化为酮，不过生成的是 2,3-二氢喹唑啉酮衍生物 (46, Scheme 26).

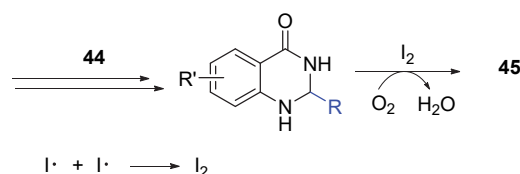
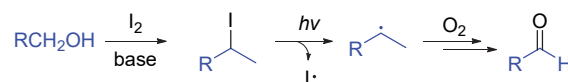
由于醛类的化学转化性质丰富，上述策略可被进一步借鉴应用于醇类的脱羟基衍生化当中，比如 2023 年王荣周课题组^[38]以 9-苄酮为光敏剂代替上述研究中的氧化剂 TBHP，也类似地由醇转化为醛后高效合成喹唑啉酮衍生物。

6 总结

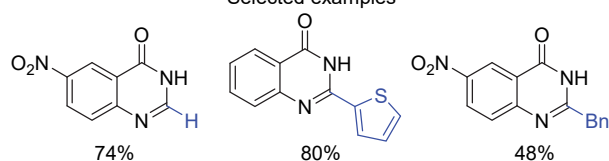
综上所述，由光介导醇的脱羟基还原反应近年来引起了化学家的广泛兴趣。这一策略能直接以自然界中大量稳定存在的醇作为起始原料，避免了底物预活化的前处理繁琐过程，体现了高度的步骤经济性及原子经济性；此外，由光诱导的氧化还原体系多数能避免传统当量氧化还原剂的使用，亦体现了其氧化还原经济性。因而，这一策略充分体现了绿色环保的理念，并在复杂药



Key mechanism steps

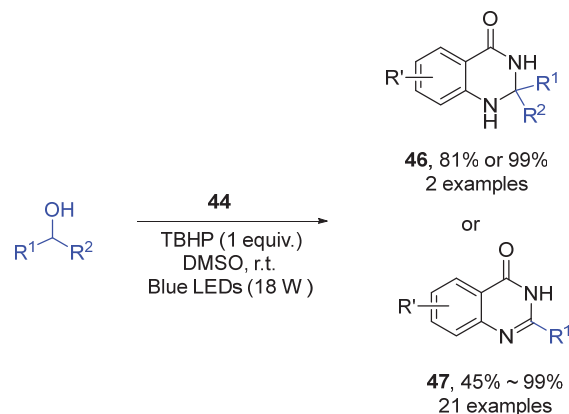


Selected examples

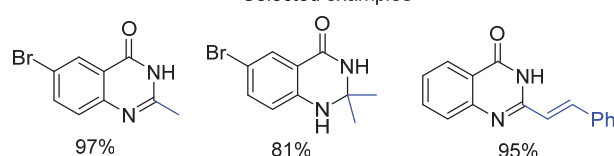


图式 25 可见光诱导醇参与合成喹唑啉酮衍生物

Scheme 25 Visible-light induced synthesis of quinazolinone derivatives with alcohols



Selected examples



图式 26 可见光诱导醇参与合成二氢喹唑啉酮或喹唑啉酮衍生物

Scheme 26 Visible-light induced synthesis of dihydroquinazolinone or quinazolinone derivatives with alcohols

物或天然分子的后修饰当中显示了巨大的应用前景。然而，这一领域仍有很大的发展空间，比如避免使用昂贵的光催化剂，进一步提高反应的选择性，扩大底物的适用性，控制反应的立体选择性，将方法应用于绿色能源的开发利用等，更多绿色环保、条件简便、成本低廉的

方法仍需不断开发。在可预见的近十年,我们将继续见证该研究领域的蓬勃发展。

References

- [1] (a) Modak, A.; Maiti, D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 21.
(b) Anwar, K.; Merkens, K.; Aguilar Troyano, F. J.; Gómez-Suárez, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, 202200330.
- [2] Haynes, W. M. *Handbook of Chemistry and Physics*, 93rd ed., CRC Press, **2012**.
- [3] (a) Ren, L.; Ran, M.; He, J.; Qian, Y.; Yao, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1583 (in Chinese).
(任林静, 冉茂刚, 何佳芯, 钱燕, 姚秋丽, 有机化学, **2019**, *39*, 1583.)
(b) Leifert, D.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 74.
(c) Yan, B.; Zhou, Y.; Wu, J.; Ran, M.; Li, H.; Yao, Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5244.
(d) Meng, J.; Zhou, Y.; Gu, J.; Deng, J.; Zheng, Q.; Ye, X.; Yao, Q. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 1855.
(e) Wu, J.; Yan, B.; Meng, J.; Yang, E.; Ye, X.; Yao, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 8559.
- [4] Herrmann, J. M.; König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 7017.
- [5] (a) Mao, G.; Jia, B.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 284 (in Chinese).
(毛国梁, 贾冰, 王从洋, 有机化学, **2015**, *35*, 284.)
(b) Li, C.; Zhang, Q.; Fu, Y. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 501 (in Chinese).
(李翠, 张琪, 傅尧, 有机化学, **2018**, *76*, 501.)
(c) Pichon, M. M.; Hazelard, D.; Compain, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 6320.
- [6] (a) Liu, F.; Jiang, H. J.; Zhou, Y.; Shi, Z. *J. Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 855.
(b) Qiu, Z.; Li, C. *J. Chem. Rev.* **2020**, *120*, 10454.
- [7] Gao, J.; Feng, J.; Du, D. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 3637.
- [8] Nguyen, J. D.; Reiss, B.; Dai, C.; Stephenson, C. R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4352.
- [9] Uranga, J. G.; Chiosso, A. F.; Santiago, A. N. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11493.
- [10] McCallum, T.; Slavko, E.; Morin, M.; Barriault, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 81.
- [11] Takada, Y.; Caner, J.; Kaliyamoorthy, S.; Naka, H.; Saito, S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 18025.
- [12] Stache, E. E.; Ertel, A. B.; Tomislav, R.; Doyle, A. G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11134.
- [13] Cao, D.; Chen, Z.; Lv, L.; Zeng, H.; Peng, Y.; Li, C. *J. iScience* **2020**, *23*, 101419.
- [14] Ran, C.-K.; Niu, Y.-N.; Song, L.; Wei, M.-K.; Cao, Y.-F.; Luo, S.-P.; Yu, Y.-M.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 18.
- [15] Li, W. D.; Wu, Y.; Li, S. J.; Jiang, Y. Q.; Li, Y. L.; Lan, Y.; Xia, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8551.
- [16] Fan, Z.; Chen, S.; Zou, S.; Xi, C. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2781.
- [17] Dai, C.; Narayanam, J. M.; Stephenson, C. R. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 140.
- [18] Xue, W.; Yuan, X.; Cheng, S.; Shi, Y. *Synthesis* **2014**, *46*, 331.
- [19] Zhao, Y.; Antonietti, M. *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 720.
- [20] Mohite, A. R.; Phatake, R. S.; Dubey, P.; Agbaria, M.; Shames, A. I.; Lemcoff, N. G.; Reany, O. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12901.
- [21] Tomar, P.; Braun, T.; Kemnitz, E. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9753.
- [22] Barreiro E. J.; Kummerle A. E.; Fraga C. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5215.
- [23] (a) Stermitz, F. R.; Seiber, R. P.; Nicodem, D. E. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1136.
(b) Stermitz, F. R.; Wei, C. C.; O'Donnell, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2745.
(c) Takeuchi, F.; Sugiyama, T.; Fujimori, T.; Seki, K.; Harada, Y.; Sugimori, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1974**, *47*, 1245.
(d) Mariano, P. S. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3845.
(e) Padwa, A. *Chem. Rev.* **2002**, *77*, 37.
- [24] Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *525*, 87.
- [25] Nacsa, E. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3322.
- [26] Dong Z.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2021**, *598*, 451.
- [27] Sakai, H. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6185.
- [28] Intermaggio, N. E.; Millet, A.; Davis, D. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 11961.
- [29] Wang, J. Z.; Sakai, H. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207150.
- [30] Guo, H. M.; Wu, X. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5365.
- [31] Guo, H. M.; He, B. Q.; Wu, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3199.
- [32] Zhang, W.; Ning, S.; Li, Y.; Wu, X. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 12843.
- [33] Bao, W. H.; Wu, X. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 3975.
- [34] Tan, C. Y.; Kim, M.; Park, I.; Kim, Y.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202213857.
- [35] Liu, W.; Yang, X.; Zhou, Z.-Z.; Li, C.-J. *Chem* **2017**, *2*, 688.
- [36] Zhang, F.; Hou, H.; Xu, X.; Chen, Z.; Ke, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 833 (in Chinese).
(张帆, 侯慧青, 许秀枝, 陈志涛, 柯方, 有机化学, **2021**, *41*, 833.)
- [37] Xie, Z.; Lan, J.; Zhu, H.; Lei, G.; Jiang, G.; Le, Z. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 1427.

Wang, M.; Ren, J.; Xiao, Q.; Song, A.; Yu, S.; Wang, R.; Xing, L. *Catal. Lett.* **2023**, doi:10.1007/s10562-022-04266-y.

(Lu, Y.)