

配对氧化还原催化实现未活化 C(sp³)—H 键的官能团化

常 瑞 叶俊涛*

(上海交通大学化学化工学院 上海市手性药物分子工程重点实验室 上海 200240)

Functionalization of Unactivated C(sp³)—H Bond via Paired Oxidative and Reductive Catalysis

Chang, Rui Ye, Juntao*

(Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

烷烃的化学性质较为惰性, 其拥有较高的氧化电势和 C—H 键键能. 直接对烷烃官能团化通常很难保证好的反应选择性和官能团兼容性, 这使得烷烃的 C(sp³)—H 键官能团化具有较大的挑战性(图 1a)^[1]. 而在电化学中, 可通过使用氧化还原媒介(redox mediator)来克服氧化烷烃所需要的高电势, 使反应条件变得温和^[2]. 在目前的大多数报道中, 该策略已用于一些已活化的、键解离能较低的 C(sp³)—H 键(即杂原子 α -位、苄位或烯丙位等)官能团化反应中^[3]. 而对于未活化的、键解离能较高的 C(sp³)—H 键官能团化反应却鲜有报道, 且在仅有的几例报道中, 作者们都利用了半电极反应, 即阳极氧化和阴极析氢的策略(图 1b)^[4-5].

(a) Challenge for alkane functionalization

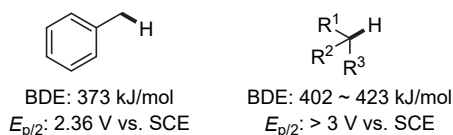
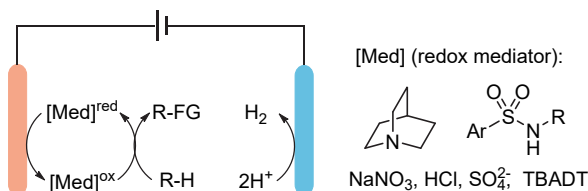
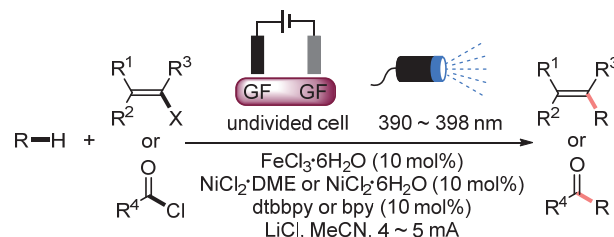
(b) Electrochemical alkane functionalization with H₂ evolution

图 1 电化学方法实现烷烃 C(sp³)—H 官能团化的策略
Figure 1 Electrochemical C(sp³)—H functionalization of alkane

相对于半电极反应, 使用配对电解, 即在两极分别同时活化烷烃和亲电试剂, 不仅能够提升能量利用效

率, 而且能够增加和交叉偶联产物的官能团复杂性, 提升合成价值^[6]. 然而, 相对于化学反应微观的时间和空间尺度, 电解池中两电极间的距离很大, 通常在数毫米到数厘米间, 从阳极和阴极同时产生的活性中间体通常不够稳定, 很难从一侧迁移到另一侧. 这些活性中间体大多由于电极间低的传输效率而被分解, 从而严重阻碍它们之间的选择性交叉偶联.

为了解决这一问题, 武汉大学高等研究院陆庆全课题组^[7]提出, 将配对电解反应中的氧化反应和还原反应分隔开来, 在同一电解池中形成各自的催化循环, 即所谓“配对氧化还原催化”. 在这个设想下, 阴阳两极的催化剂可充当“电子梭”, 在电极表面通过非均相反应产生电子, 再将电子转移到溶液中用于参与均相反应. 如此操作, 高活性中间体的产生从电极表面转移到溶液中, 从而使选择性偶联反应不受分子扩散和电极间传输速率的限制.



图式 1 配对电催化 C(sp³)—H 键的烯基化和酰基化反应
Scheme 1 C(sp³)—H alkenylation and acylation via paired electrocatalysis.

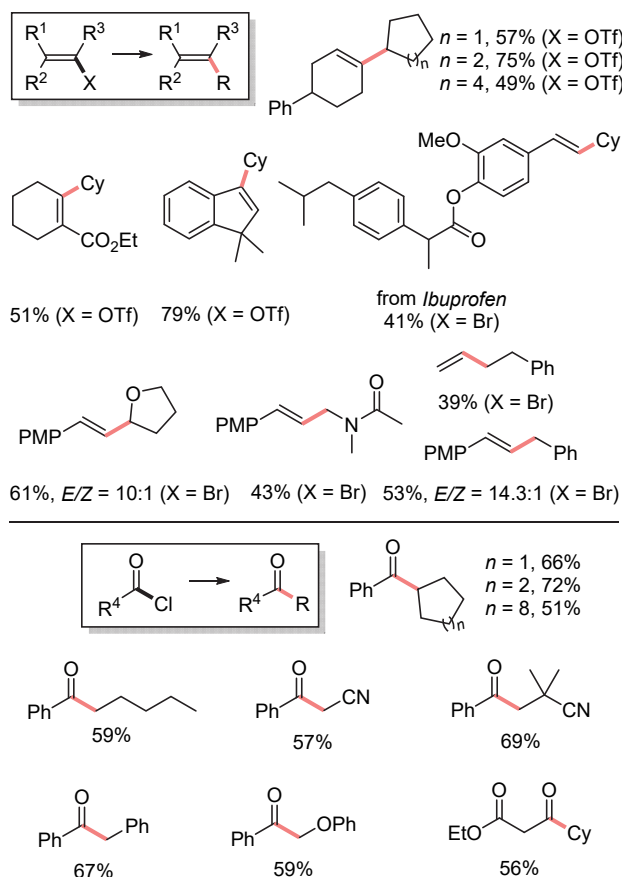
该设想的难点在于, 如何在同一体系中通过氧化还原反应使两种催化剂再生且互不干扰. 近日, 该研究团

* Corresponding author. E-mail: juntaoye@sjtu.edu.cn. Published online June 30, 2023.

队利用配对氧化还原催化策略,以廉价的 Fe 和 Ni 催化剂作为“电子梭”,实现了烷烃 C(sp³)—H 键官能团化(Scheme 1)反应^[7]. 早期研究表明, FeCl₃ 在溶液中能够与氯盐反应生成 [FeCl₄]⁻^[8]. Fe³⁺ 在阴极很容易被还原,但在形成 [FeCl₄]⁻ 后其电性发生改变,可在定向电场的作用下快速迁移至阳极附近. 这不仅提升了 Fe 催化剂在阳极附近的浓度,又有效避免了 Fe³⁺ 在阴极表面被还原. 此外,在光照下 [FeCl₄]⁻ 能够发生从配体到金属的电荷转移(即 LMCT)^[9],产生 Fe²⁺ 和亲电的 Cl•, 后者便可以攫取烷烃的 C(sp³)—H 键. Fe²⁺ 还原性强于 Ni²⁺, 其先于 Ni²⁺ 在阳极被氧化,从而回到 Fe³⁺.

在对反应条件的筛选过程中,作者发现,催化剂的选择对反应至关重要,若将 FeCl₃ 换作其他氯盐,反应效果大大降低,甚至无反应. 控制实验表明, Fe/Ni 催化剂、电流以及光照对反应都是必须的.

该方法具有良好的底物普适性(Scheme 2). 单/双/三取代的乙烯基溴化物或三氟甲烷磺酸盐都能以中等到较好的收率得到对应偶联产物. 除了环烷烃外,甲



图式 2 配对电催化 C(sp³)—H 键的烯基化和酰基化反应的部分底物适用范围

Scheme 2 Selected examples for C(sp³)—H alkenylation and acylation via paired electrocatalysis

苯、四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMAc)等含有活化 C(sp³)—H 键的底物也能很好地参与反应. 值得一提的是, 酰氯也可作为另一类底物, 在反应条件下可以得到一系列酮类化合物.

在机理研究部分, 作者首先探索了 Cl• 的来源. 当使用常见的 TBA⁺ BF₄⁻ 作为电解质时, 未观测到偶联产物的生成, 而控制实验表明, FeCl₃ 对该反应是必须的. 这说明 Cl• 很可能来源于体系中原位生成的 [FeCl₄]⁻, 而非由 Cl⁻ 在阳极直接氧化产生. 其次, 作者发现, 反应的初始速率与电流强度呈线性相关, 说明电极上的电荷转移反应可能是反应的决速步. 此外, 作者通过测量反应体系阴阳两极各自的电势, 以及 Fe/Ni 催化剂氧化还原电位, 确定了 Fe 催化循环发生在阳极, Ni 催化循环发生在阴极.

基于以上及其它机理探索实验, 作者提出了可能的反应机理(图 2). 激发态的 [FeCl₄]⁻ 通过 LMCT 得到还原态 [FeCl₃]⁻ 和 Cl•, 这两种中间体分别与阳极和烷烃反应, 完成了 Fe 催化循环, 生成了烷基自由基. 与此同时, Ni^{II} 催化剂前体在阴极被还原为 Ni^I, Ni^I 与乙烯基溴化物(或三氟甲烷磺酸盐)或酰氯发生氧化加成, 得到的 Ni^{III} 物种 B 再被阴极还原为 Ni^{II} 物种 C, C 捕获之前产生的烷基自由基生成 Ni^{III} 物种 D. 最后, D 发生还原消除得到交叉偶联产物, 同时也完成了 Ni 催化循环.

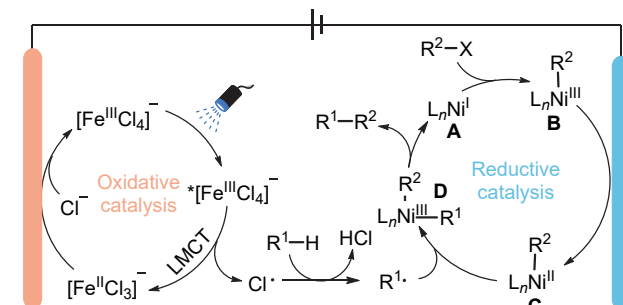


图 2 配对电催化 C(sp³)—H 键的官能团化反应机理
Figure 2 Proposed mechanism for C(sp³)—H functionalization via paired electrocatalysis

综上所述, 陆庆全课题组利用配对氧化还原催化策略, 巧妙地将 Fe 和 Ni 两种独立的催化体系结合起来, 既避免了两种不同金属在电化学反应条件下的互相干扰, 又避免了活化烷烃所需的较高氧化电势, 成功地实现了 C(sp³)—H 键的官能团化反应. 这一策略为未活化 C(sp³)—H 键的官能团化提供了新的思路, 有望实现更多类型的转化.

References

- [1] Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433.
- [2] Novaes, L. F. T.; Liu, J.; Shen, Y.; Lu, L.; Meinhardt, J. M.; Lin, S. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7941.

- [3] Yang, Z.; Shi, W.; Alhumade, H.; Yi, H.; Lei, A. *Nat. Synth.* **2023**, 2, 217.
- [4] Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.-H.; Chen, J.; Starr, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7448.
- [5] Xu, P.; Chen, P.-Y.; Xu, H.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 14275.
- [6] Wu, T.; Moeller, K. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 12883.
- [7] Zou, L.; Wang, X.; Xiang, S.; Zheng, W.; Lu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202301026.
- [8] Swanson, T. B.; Laurie, V. W. *J. Phy. Chem.* **1965**, 69, 244.
- Brealey, G. J.; Uri, N. *J. Chem. Phy.* **1952**, 20, 257.

(Lu, Y.)