

可见光诱导有机膦促进脱氧官能化反应研究进展

汤娟^{a,b} 胡家榆^c 祝志强^{*,c} 蒲守智^{*,a}^(a) 江西科技师范大学 江西省有机功能分子重点实验室 南昌 330038)^(b) 江西师范大学 江西省绿色化学重点实验室 南昌 330022)^(c) 东华理工大学 江西省合成化学重点实验室 南昌 330013)

摘要 脱氧偶联反应是有机化学中的重要合成转化,有机膦促进的有机合成反应近年来发展迅速,三苯基膦及其衍生物是有机膦中重要的一类,其在有机合成反应中不仅可以作为配体,而且可以用作脱氧促进剂。最近几年,可见光诱导有机膦促进脱氧偶联反应受到研究者们广泛关注,该类型反应利用有机膦在可见光下经单电子转移后与含氧有机分子形成P—O中间体,随后经脱氧得到高活性自由基物种,并最终完成脱氧偶联,反应底物无需预先官能团化且条件温和。系统地概述了近年来光氧化还原诱导下有机膦促进含氧有机分子脱氧官能化反应的研究进展。

关键词 可见光;有机膦;脱氧;自由基;官能化

Recent Advances in Visible-Light-Induced Organic Phosphine-Promoted Deoxygenative Functionalization Reactions

Tang, Juan^{a,b} Hu, Jiayu^c Zhu, Zhiqiang^{*,c} Pu, Shouzhi^{*,a}^(a) Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013)^(b) Key Laboratory for Green Chemistry of Jiangxi Province, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022)^(c) Jiangxi Province Key Laboratory of Synthetic Chemistry, East China University of Technology, Nanchang 330013)

Abstract Organic phosphine-promoted organic synthesis reactions have developed rapidly in recent years. Triphenylphosphine and their derivatives are the most important class of organic phosphine compounds, which can not only serve as ligands in organic synthesis reactions, but also serve as deoxygenative promoters in a large number of reactions. In recent years, visible-light-induced deoxygenative coupling reactions have aroused considerable attention. This type of reaction uses organic phosphines to promote single electron transfer to form P—O intermediates with oxygen-containing organic molecules under visible-light, followed by deoxidation to obtain highly active free radical species, and then deoxygenative coupling to afford the desired products. Herein, the recent research progress in photoredox-induced organic phosphine-promoted deoxygenative functionalization reactions is summarized.

Keywords visible-light; organic phosphine; deoxygenation; free radical; functionalization

官能团相互转化是现代有机合成中的重要基石。对于自然界中大量存在的官能团,发展简洁高效的方法,实现这些基团的转化已成为绿色化学关注的重要内容。脱氧反应是有机合成化学中具有广泛应用前景的重要转化,可为获得功能有机分子提供高效便捷的途径^[1]。然而,直接从廉价易得且具有化学多功能性的醇、羧酸等原料脱氧制备高附加值有机分子十分具有挑战性,由于醇、羧酸等通常具有高氧化还原电位,且化学键能较

高^[2],使得脱氧转化主要依赖于底物预活化产生新的反应性官能团,或在强亲核试剂、还原剂存在下发生转化。有机膦化合物在天然产物^[3]、药物分子^[4]和功能材料^[5]中广泛存在,在人类生活中扮演着重要的角色。近年来,有机膦促进的有机合成反应发展迅速,其中,三苯基膦及其衍生物是有机膦中最重要的一类,在有机合成中常被用作反应试剂和金属催化剂配体^[6]。最近几年,三苯基膦及其衍生物作为有机合成反应中的脱氧促进剂受

* Corresponding authors. E-mail: pushouzhi@tsinghua.org.cn; zhuzq@ecut.edu.cn

Received May 11, 2023; revised July 6, 2023; published online August 30, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21864013, 22263005), the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (Nos. 20212BCJL23057, 20224ACB203006, 20232BAB203001) and the Postdoctoral Foundation of Jiangxi Province (No. 2019KY40).

国家自然科学基金(Nos. 21864013, 22263005)、江西省自然科学基金(Nos. 20212BCJL23057, 20224ACB203006, 20232BAB203001)和江西省博士后基金(No. 2019KY40)资助项目。

到研究者的广泛关注^[7]. 相关研究表明, 可见光诱导有机膦促进含氧有机分子脱氧官能化反应的关键在于有机膦化合物经单电子转移后与含氧有机分子形成 P—O 中间体, 随后经 β -断裂脱氧得到高活性自由基物种, 并最终完成自由基链反应, 具有反应条件温和, 底物无需预先官能团化等特点^[8]. 根据含氧有机分子断链方式进行分类, 系统介绍可见光诱导有机膦促进脱氧官能化反应研究进展(图 1).

1 C—O 键裂解

1.1 以羧酸作为底物

羧酸及其衍生物是化学工业中和实验室中最常见的原料之一, 具有来源易得、结构多样和易于储存等优点, 利用羧酸及其衍生物脱氧产生酰基自由基在有机化学中极具价值. 然而, 由于 C—C 和 C—O 键的键解离能极其相似(430.9 vs 443.5 kJ/mol), 对 C—O 键的活化脱氧仍然具有重要挑战^[9]. 受经典 Wittig 反应启发, 2018 年, 谢劲和朱成建等^[10]在可见光催化芳香羧酸脱氧官能化反应中取得重要突破, 实现了芳香羧酸直接脱氧 C—C 偶联反应(Scheme 1). 发展了可见光诱导三苯基膦阳离子自由基协同芳香羧酸直接脱氧活化新机制, 突破了在光催化中依赖底物自身氧化还原电势的局限性, 具有良好的底物普适性和官能团耐受性. 并且该催化体系对天然氨基酸、蛋白质和药物分子等生物分子具有很好的生物兼容性, 体现出该方法的合成优越性. 机理研究表明, 反应通过激发态的 Ir 催化剂与 Ph_3P 经单电子转移氧化后形成三苯基磷自由基阳离子 **5**, 随后经 β -选择性 C—O 键断裂产生酰基自由基 **10** 完成后续转化. 值得注意的是, 一系列复杂的芳香羧酸和烯烃都可以很好兼容, 甚至可以应用到在复杂天然产物分子的合成与后期修饰, 提供了一种从芳香羧酸直接构建复杂芳香酮化合物

物的简便方法. 遗憾的是, 该策略并不适用于脂肪族羧酸.

2018 年, Rovis 和 Doyle 等^[11]利用膦自由基阳离子和氧中心亲核试剂之间的极性交叉耦合作用产生膦自由基的独特反应性, 通过优化催化条件实现了芳香羧酸、脂肪羧酸经末端氢原子转移(HAT)反应制备相应醛类化合物(Scheme 2), 此外, 作者通过修饰有机膦组分, 拓展至烷基羧酸底物. 机理研究表明, 羧酸与有机膦阳离子亲核加成获得膦自由基中间体, 随后经 β -断裂产生相应的烷基或酰基自由基以及三苯基氧化膦. 然后在芳基硫醇存在下经末端 HAT 生成相应醛类化合物, 硫基自由基通过单电子专业和质子转移(PT)完成催化循环.

2019 年, 他们^[12]通过将 PMe_2Ph 代替 Ph_3P 再引入催化量的二苯基二硫化物和当量的 2,6-二甲基吡啶进一步弥补了伯、仲和叔等一系列脂肪族羧酸的脱氧功能化(Scheme 3).

同年, 谢劲课题组^[13]同样利用膦酰基自由基脱氧策略实现了芳香族和脂肪族羧酸的脱氧氧化和芳香族羧酸的脱氧芳基化反应(Scheme 4), 以中等至良好的产率合成了各种氘代醛和邻位取代的二芳基酮. 此外, 利用该催化策略仅用两步便实现了(±)-Yacquinolone A2 和 4-OMe Viridicatin 衍生物的合成^[14] (Scheme 5), 密度泛函理论(DFT)理论计算或 ^{18}O 标记实验均表明三苯基氧化膦中的氧原子来自羧酸根.

上述 C—O 断裂脱氧策略通常需要贵金属配合物参与, 其昂贵的价格限制了其在工业上的大规模应用. 2018 年, Cibulka 和 März 等^[15]报道了黄素光敏剂(3-甲基核黄素四乙酸酯)参与的光催化芳香族和脂肪族羧酸与醇的酯化反应(Scheme 6). 研究表明, 从三苯基膦到激发态黄素的光诱导电子转移形成 $\text{Ph}_3\text{P}^{\bullet+}$ 是催化循环中的关键步骤. 该类酯化反应还可根据酸和醇的结构和酸度以及所用溶剂, 将手性醇的构型从保留变为翻转.

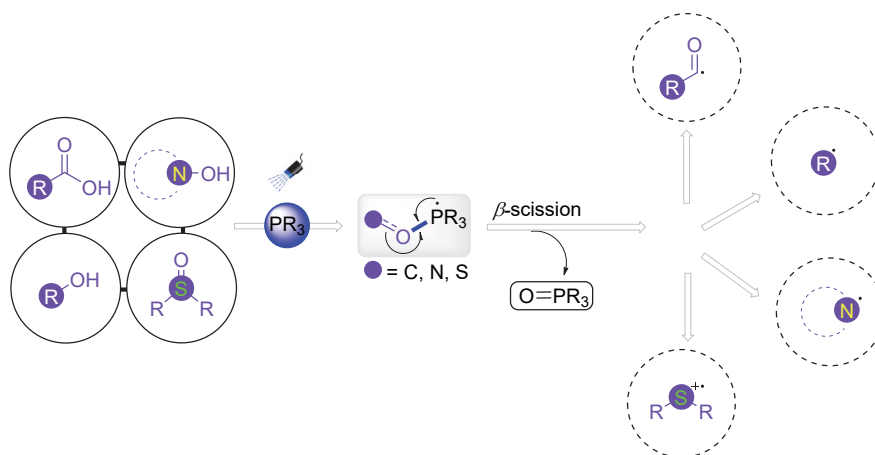
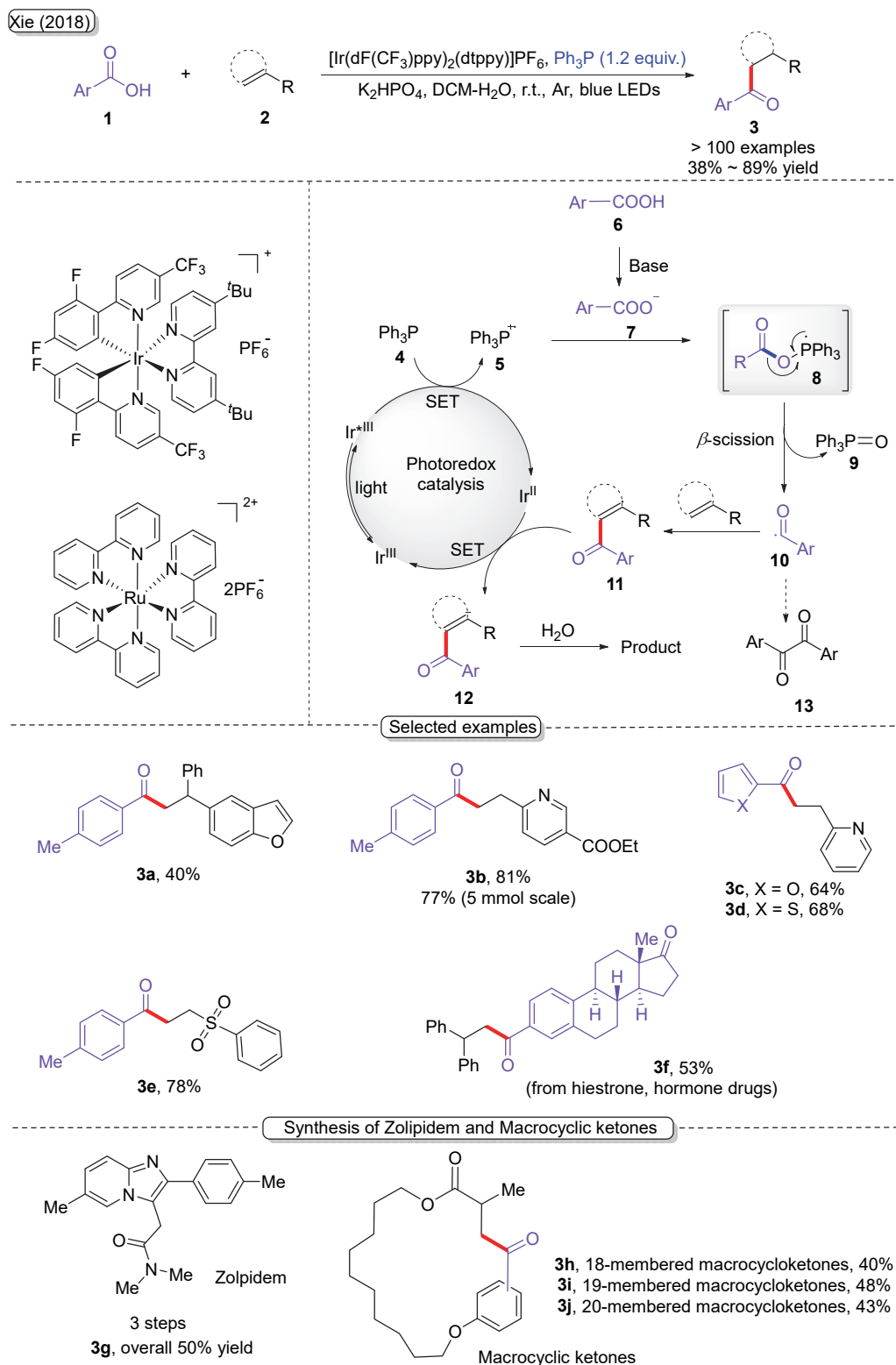


图 1 有机膦促进脱氧官能化
Figure 1 Organic phosphine-promoted deoxygenative functionalization

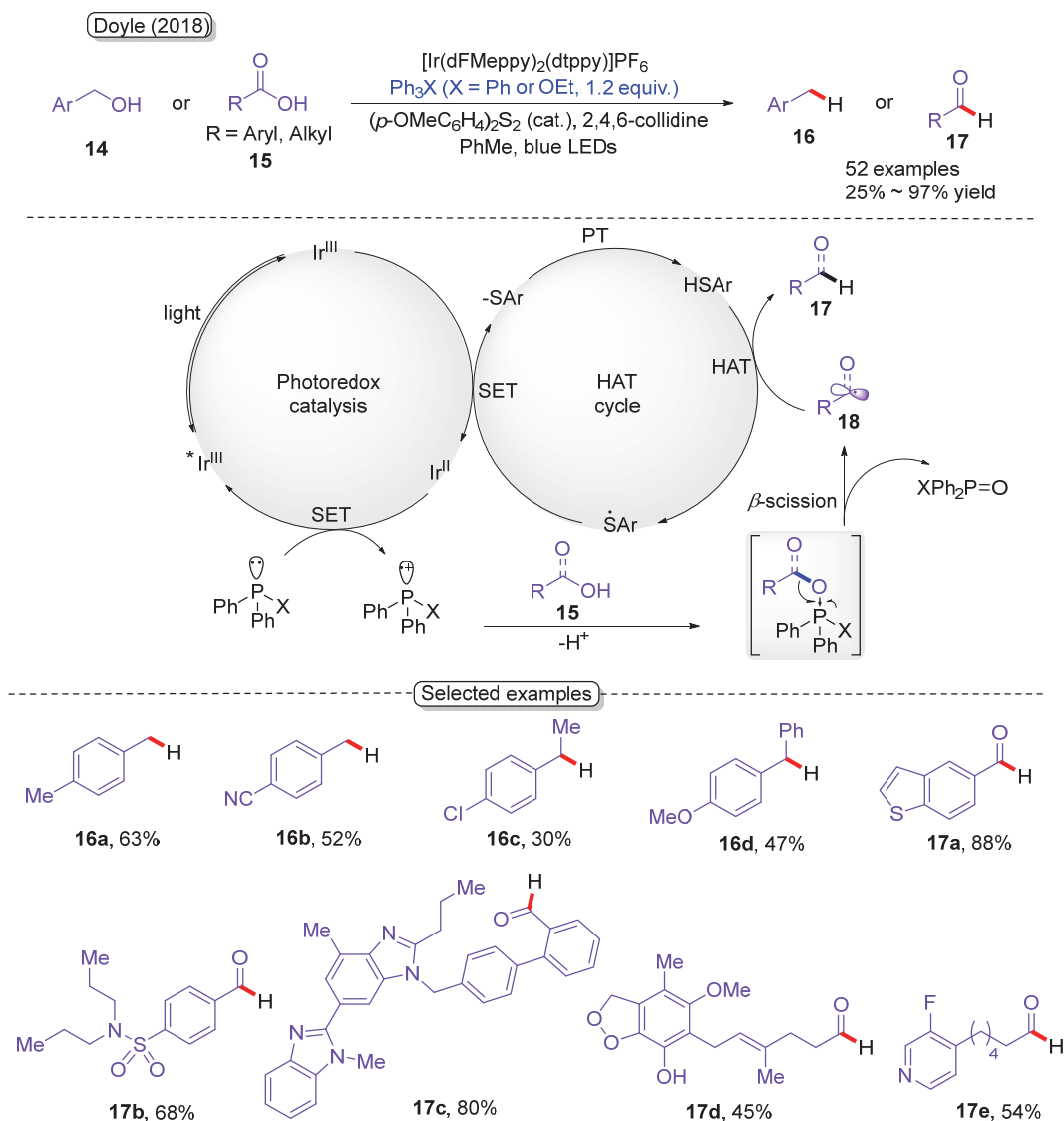


图式 1 芳香族羧酸脱氧烷基化

Scheme 1 Deoxygenalkylation of aromatic carboxylic acids

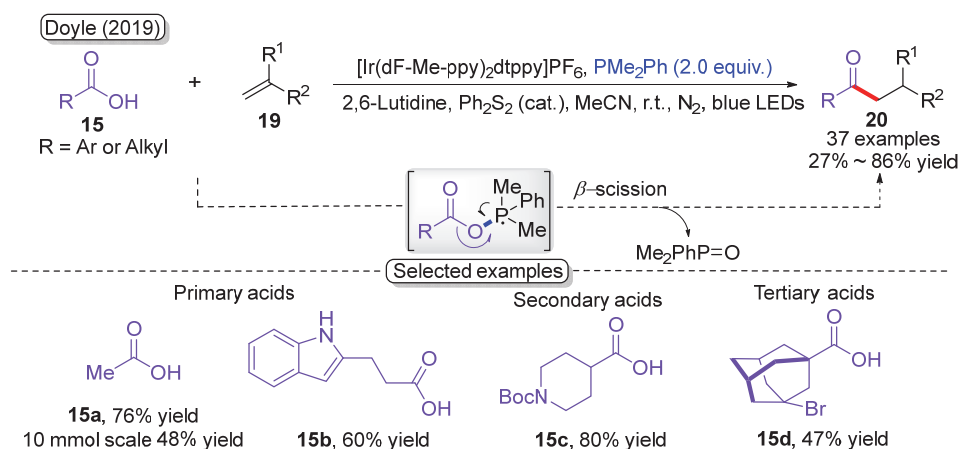
2019 年, 初文毅和孙志忠课题组^[16]采用有机光敏剂亚甲基蓝诱导三苯基磷促进分子内自由基环化反应 (Scheme 7), 合成了一系列二苯并环酮衍生物. 通过芳

香族羧酸和三苯基磷自由基阳离子相互作用形成的正磷酰基自由基, 在经 β -断裂脱氧得到高活性自由基, 随后发生分子内环化得到苯并氧杂环产物. 值得一提的



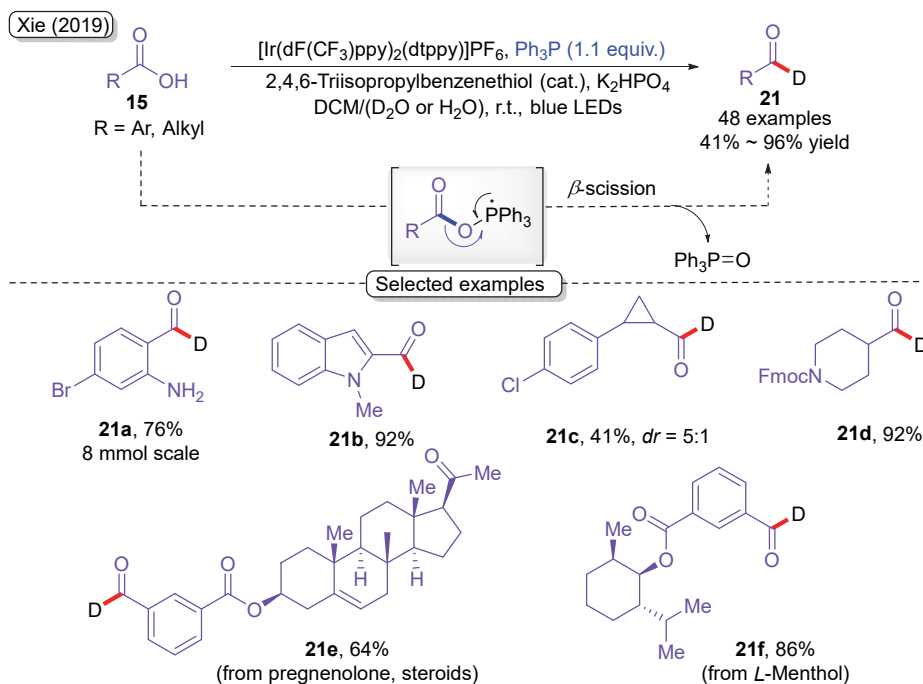
图式 2 羧酸脱氧质子化

Scheme 2 Deoxygenative protonation of carboxylic acids



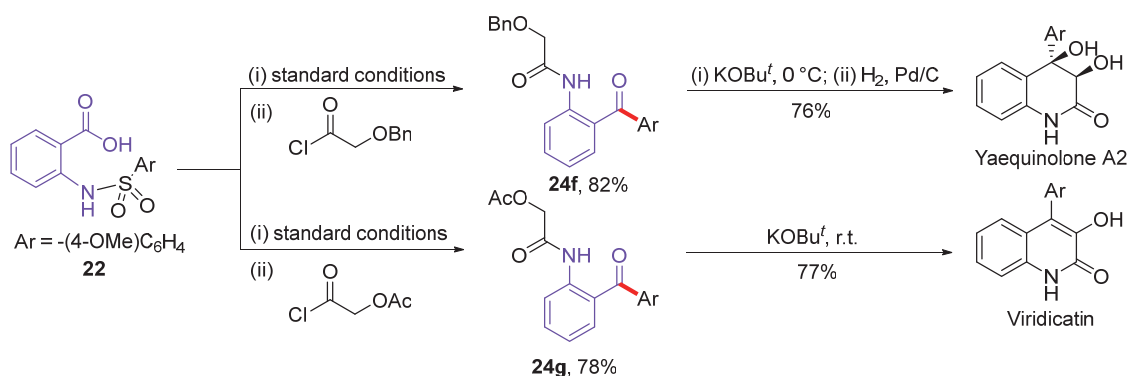
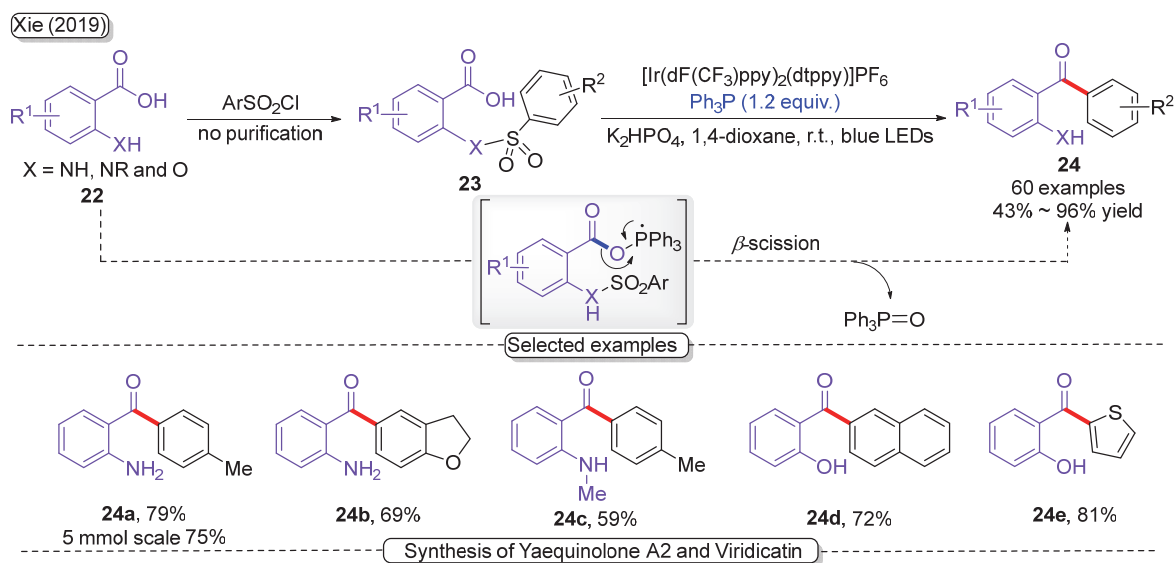
图式 3 羧酸脱氧烷基化

Scheme 3 Deoxyalkylation of carboxylic acids



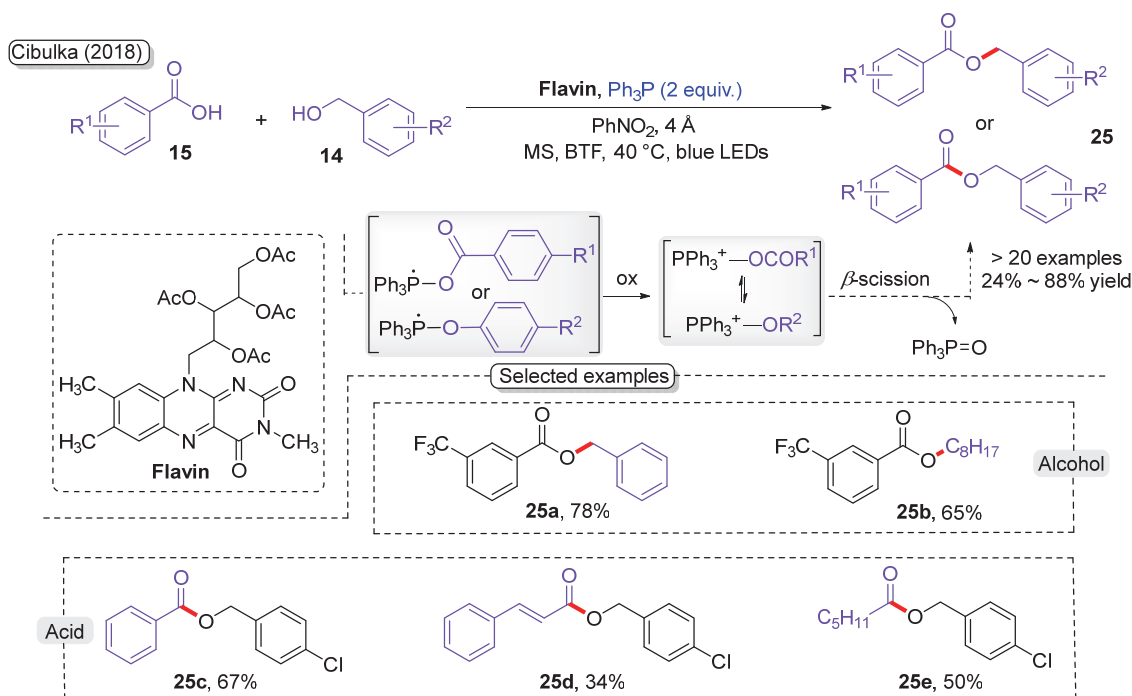
图式 4 羧酸脱氧氘化

Scheme 4 Deoxygenative deuteration of carboxylic acids

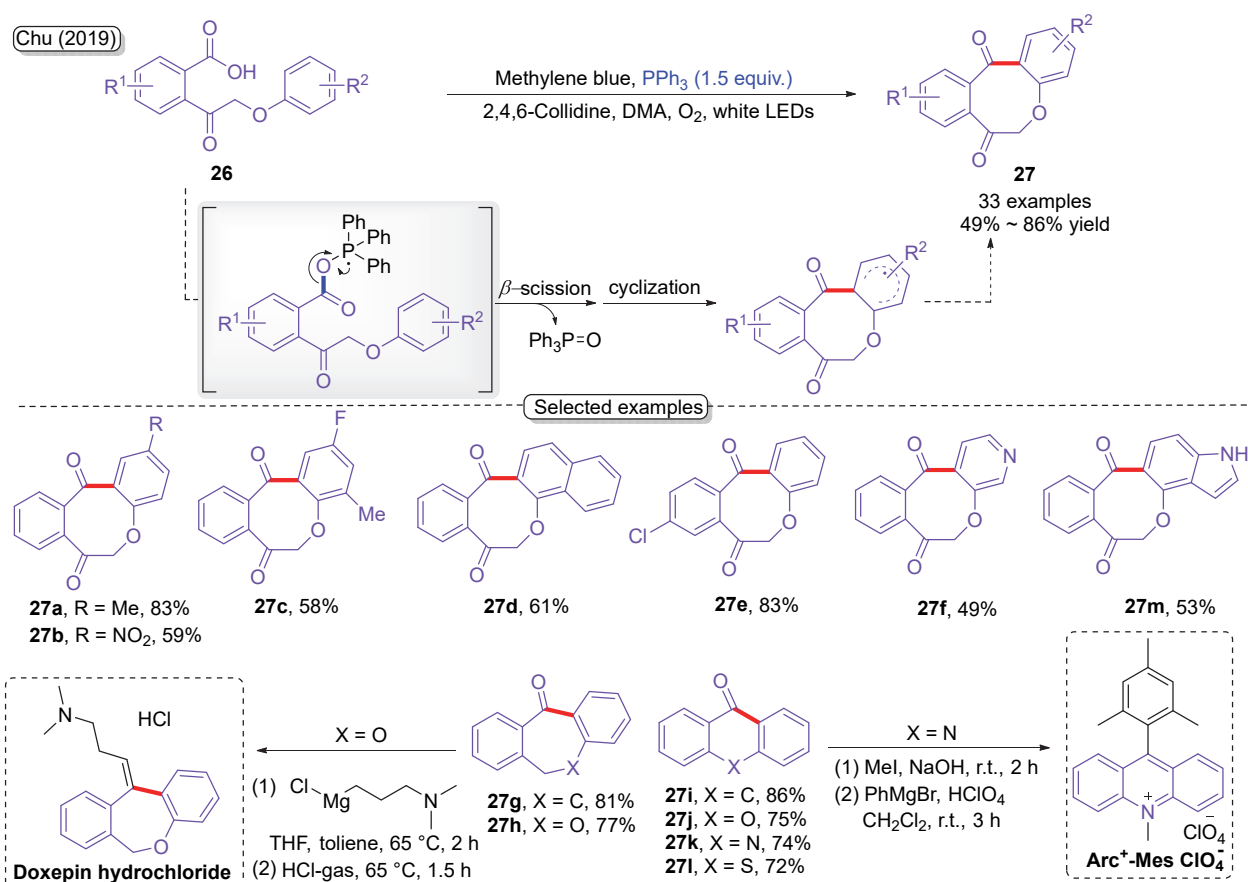


图式 5 芳香族羧酸脱氧芳基化

Scheme 5 Deoxyarylation of aromatic carboxylic acids



图式 6 羧酸脱氧酯化
Scheme 6 Deoxygenative esterification of carboxylic acids



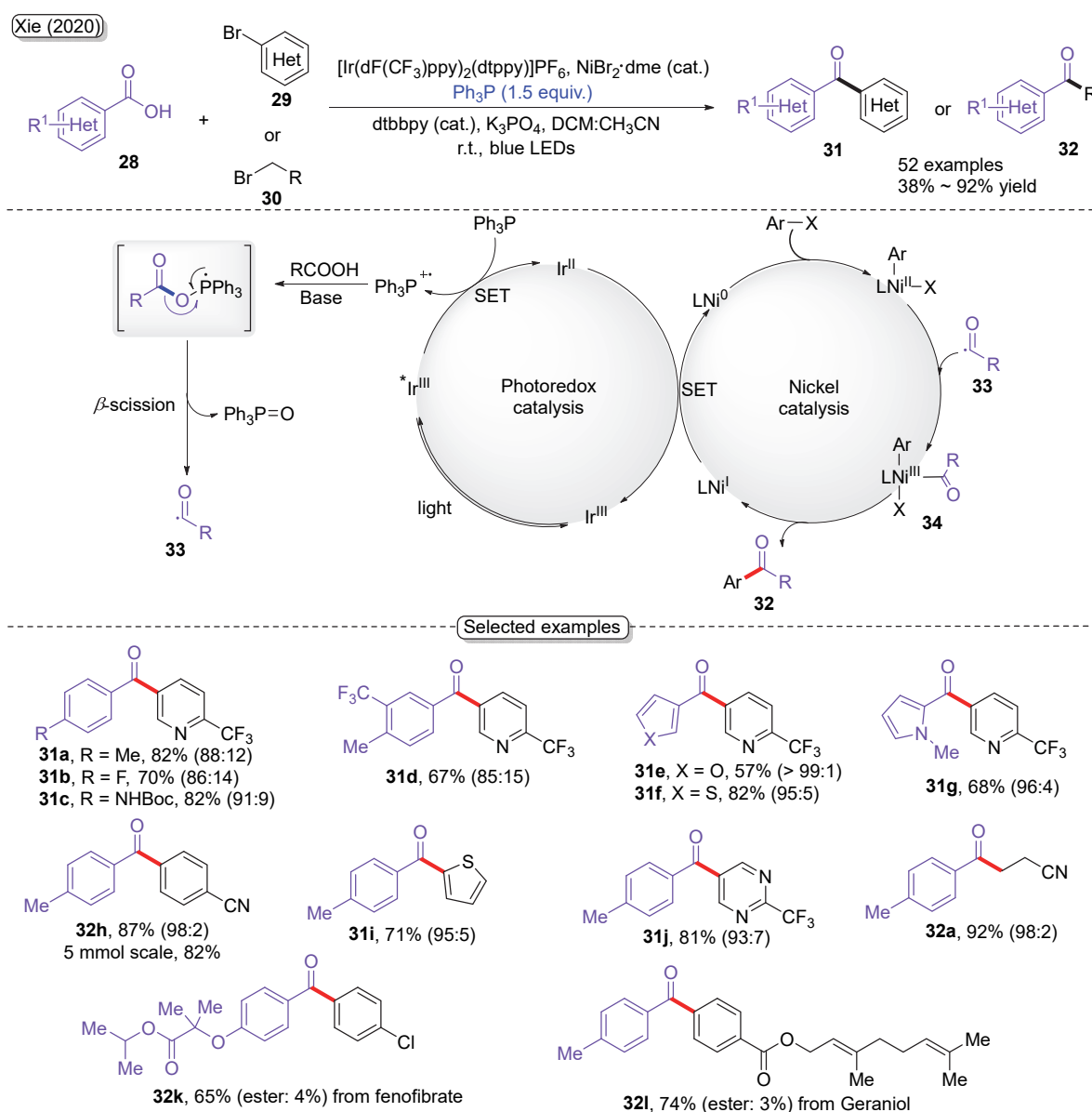
图式 7 芳香族羧酸脱氧分子内环化
Scheme 7 Intermolecular deoxygenative cyclization of aromatic carboxylic acids

是, 该策略还可用于合成大杂环化合物以及盐酸多塞平和取代吡啶高氯酸盐的制备。

2020 年, 谢劲课题组^[17]通过光氧化还原与镍协同催化实现了芳基羧酸和芳基/烷基溴化物的脱氧偶联反应(Scheme 8)。该方法无需制备活化的羰基中间体或有机金属化合物, 采用廉价易得的羧酸和卤代烃作为反应底物, 通过控制 C—O 键断裂形成的碳自由基与有机金属镍中间体加成, 直接合成了具有高度官能化的酮衍生物。作者提出了可能的反应机理, 首先, 光氧化还原产生的三苯基膦自由基阳离子与碱性条件下的羧酸根阴离子结合形成磷自由基中间体。由于磷自由基与氧原子之间的强亲和力, 导致该中间体发生 β -断裂形成酰基自由基 **33**。随后, 酰基自由基 **33** 与芳基-Ni^{II} 中间体发生氧

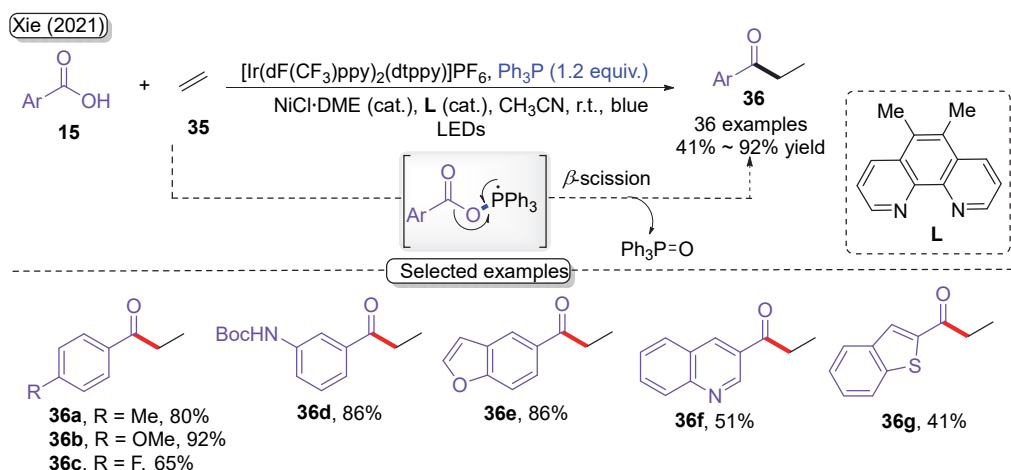
化加成形成 Ni^{III} 配合物 **34**。最后, Ni^{III} 中间体经还原消除生成偶联产物 R—CO—Ar。同时, 形成的 Ni^I 经单电子转移(SET)从而获得 Ir^{II} 完成催化循环。尽管他们通过筛选适当的配体和溶剂抑制 C—O 键的形成, 但在整个催化循环过程中不可避免发生脱羧性 C—C 偶联及 C—O 偶联, 从而降低反应效率。紧接着, 他们^[18]利用类似催化策略实现了芳香族羧酸与乙烯的脱氧加成反应(Scheme 9)。该反应在温和条件下即可将乙烯转化为高附加值的芳香酮, 产率最高可达 92%。

酰胺键的构筑是合成化学领域中的热门领域。2021 年, 谢劲课题组^[19]报道了羧酸与硝基芳烃或烷烃的极性翻转反应合成酰胺(Scheme 10), 反应通过 FeI₂、P(V)/P(III)三重协同催化和光氧化还原催化实现了羧酸



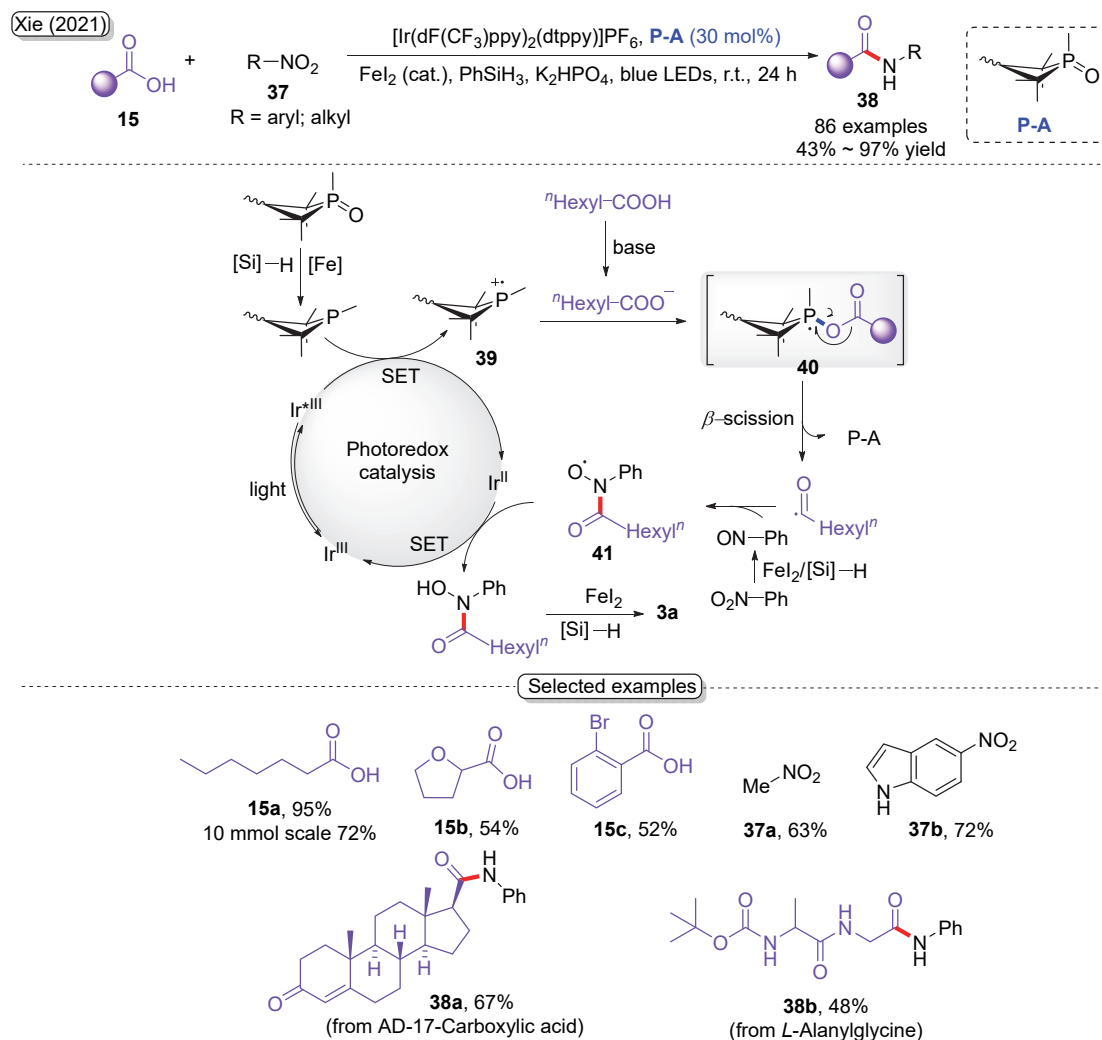
图式 8 芳香族羧酸脱氧官能化

Scheme 8 Deoxygenative functionalization of aromatic carboxylic acids



图式 9 芳香族羧酸脱氧酰基化

Scheme 9 Deoxygenative acylation of carboxylic acids



图式 10 羧酸脱氧酰胺化

Scheme 10 Carboxylic acid deoxyamidation

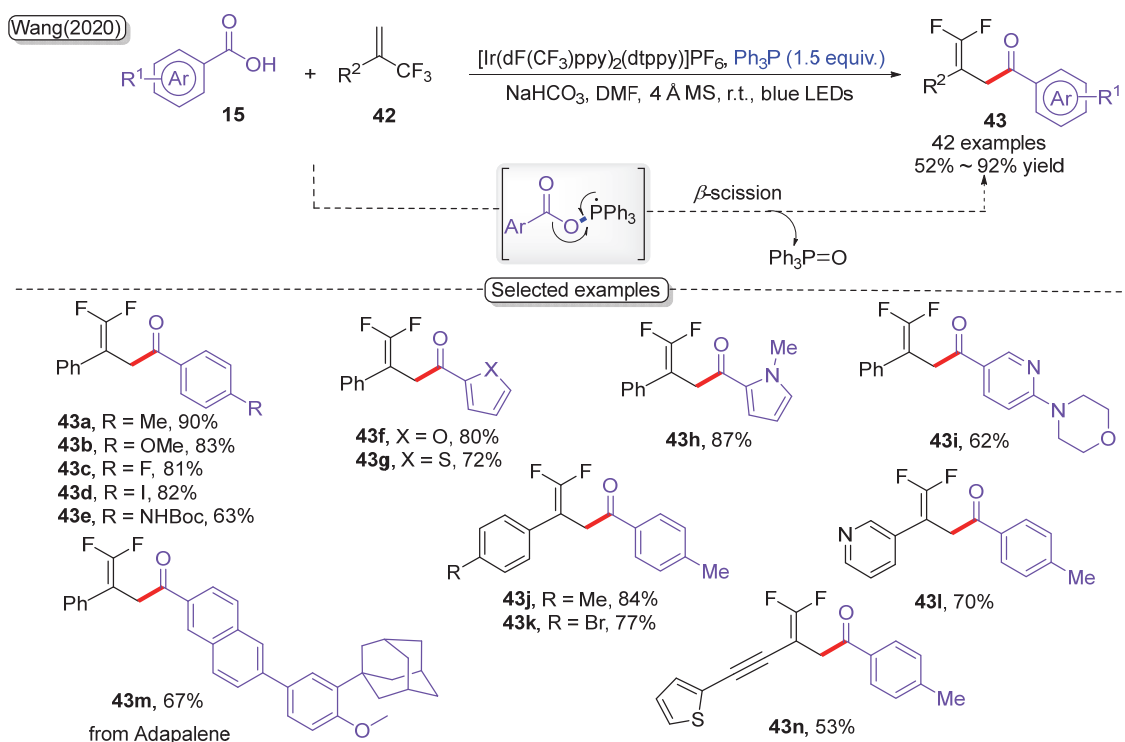
脱氧酰胺化反应。各种各样的羧酸化合物, 包括脂肪族、芳香族和烯基羧酸都能顺利的完成酰胺化转化。该

合成策略为酰胺类化合物的简便合成提供了一种新方法, 并且反应底物的官能团兼容性好。机理研究表明,

首先是富电子 R_3P 经单电子氧化产生相应的磷自由基阳离子物种 **39**。随后, 该物质可以与羧酸根阴离子结合获得自由基中间体 **40**。由于 P-和 O-原子的高亲和力, 中间体 **40** 更倾向于发生 β -断裂以形成亲核酰基并完成有机磷的催化循环。在 FeI_2 的还原条件下, 硝基苯形成亚硝基苯。在亚硝基苯的浓度较高条件下, 亲核性酰基自由基对亚硝基苯加成, 从而产生 N-中心自由基中间体 **41** 并在光催化剂还原作用下获得酰胺类化合物, 同时再生光催化剂完成光氧化还原循环。此外, 复杂分子的后期修饰和克级应用证明了该方法的实用性。

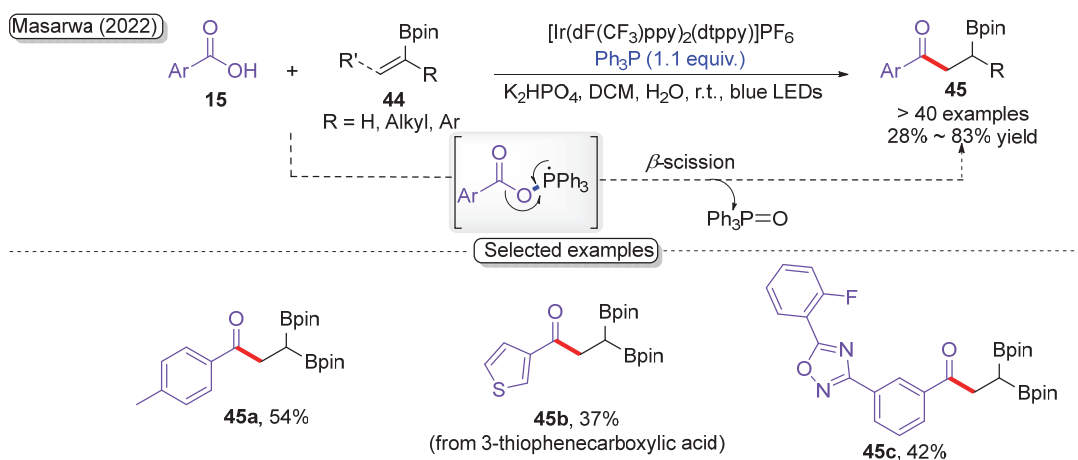
2020 年, 汪清民课题组^[20]也实现了光诱导磷酰基自由基参与的脱氧/脱氟官能化反应(Scheme 11)。一系列芳香羧酸、苯乙酸型脂肪族羧酸、以及合成芳香杂环羧酸均能以中等至良好的产率得到目标产物, 制备得到各种官能团取代后的 γ,γ -二氟烯丙基酮。

2022 年, Masarwa 课题组^[21]报道了可见光诱导三苯基磷促进芳香羧酸与宝石二硼烷的脱氧自由基加成反应制备 β -酮宝石二硼烯(Scheme 12)。该反应在温和条件下进行, 通过可见光诱导 PPh_3 活化芳香羧酸 C—O 键, 为含羧基团的生物活性和药物分子的后期功能化提



图式 11 芳香族羧酸脱氧二氟烯丙基化

Scheme 11 Deoxydifluoroallylation of carboxylic acids



图式 12 脱氧烷基化合成 β -酮宝石二硼烯

Scheme 12 Deoxyalkylation for β -ketogem diboronenes

供了一种新途径。

具有季碳中心的螺环化合物在生物活性分子和药物中广泛存在, 对此类化合物的设计合成具有重要研究价值。近年来, 自由基化学在螺环化合物的合成中应用广泛, 基于分子内螺环化或者串联螺环化等策略得到迅速发展^[22]。最近, Peter 小组^[23]借助光介导、三苯基膦辅助脱氧策略, 成功实现了分子内及分子间串联螺环化去芳构化反应(Scheme 13)。作者认为光催化诱导有机膦促进羧酸类化合物的脱氧产生酰基自由基, 随后通过自由基偶联环化, 再经单电子转移后质子化实现芳基去芳构化, 最终得到相应的螺环化合物。

由上述相关工作可知, 利用来源易得、结构多样、易于储存的羧酸类化合物作为反应试剂, 在可见光下与有机膦及其衍生物相互作用, 便可在室温条件下高效便捷实现芳香族、芳杂环类羧酸的脱氧官能化反应, 体现了该类型反应的合成优越性。然而, 在类似反应条件下, 大多数脂肪族羧酸难以实现相应的脱氧官能化反应。

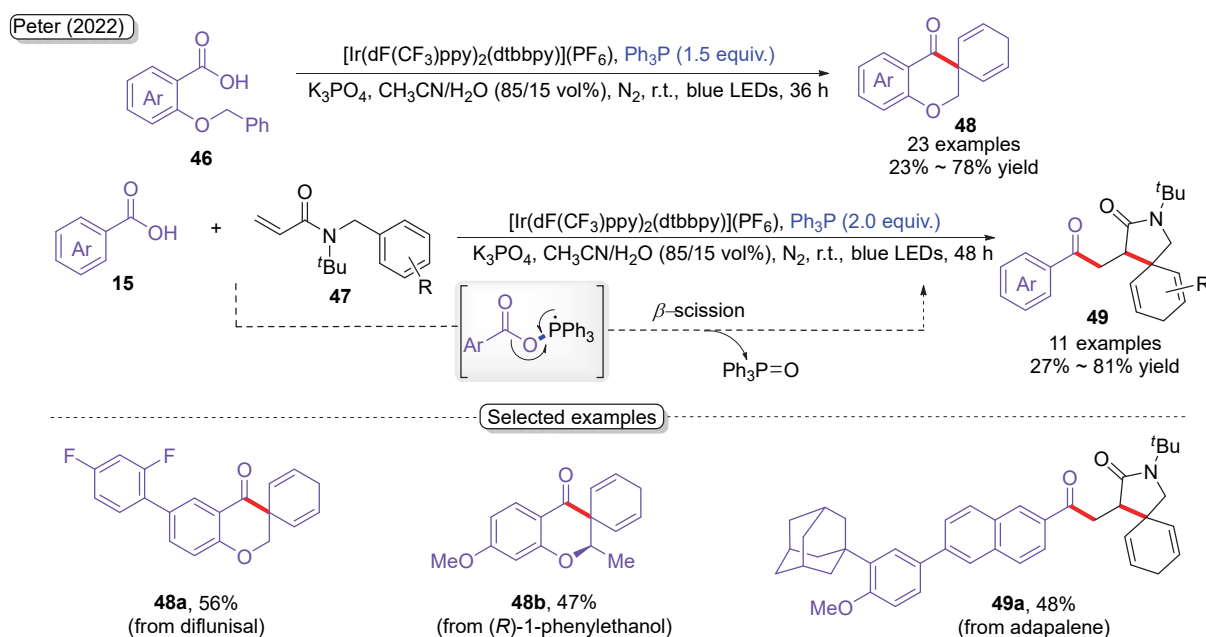
1.2 以醇作为底物

醇是自然界、化工和农业产品中最普遍的一类有机化合物, 拥有着种类多样的分子结构, 醇羟基普遍存在于天然产物、生命分子和药物分子中。在合成化学家对烷基自由基前体的开拓中, 醇类化合物受到广泛关注, 通过醇脱氧产生烷基自由基, 进而实现烷基化反应在合成化学中具有重要研究价值。然而, 醇类化合物的 C—O 键键能较高(BDE $\approx$ 397.5 kJ/mol), 难以裂解释放烷基自由基($\bullet$ R)。近年来, 可见光氧化还原催化策略的

快速发展为由醇脱氧产生相应烷基自由基提供了便捷高效的途径。然而, 目前已发展的可见光促进醇脱氧产生烷基自由基的方法, 大多不适用于在温和条件下由伯醇脱氧生成伯烷基自由基, 且反应底物具有局限性。

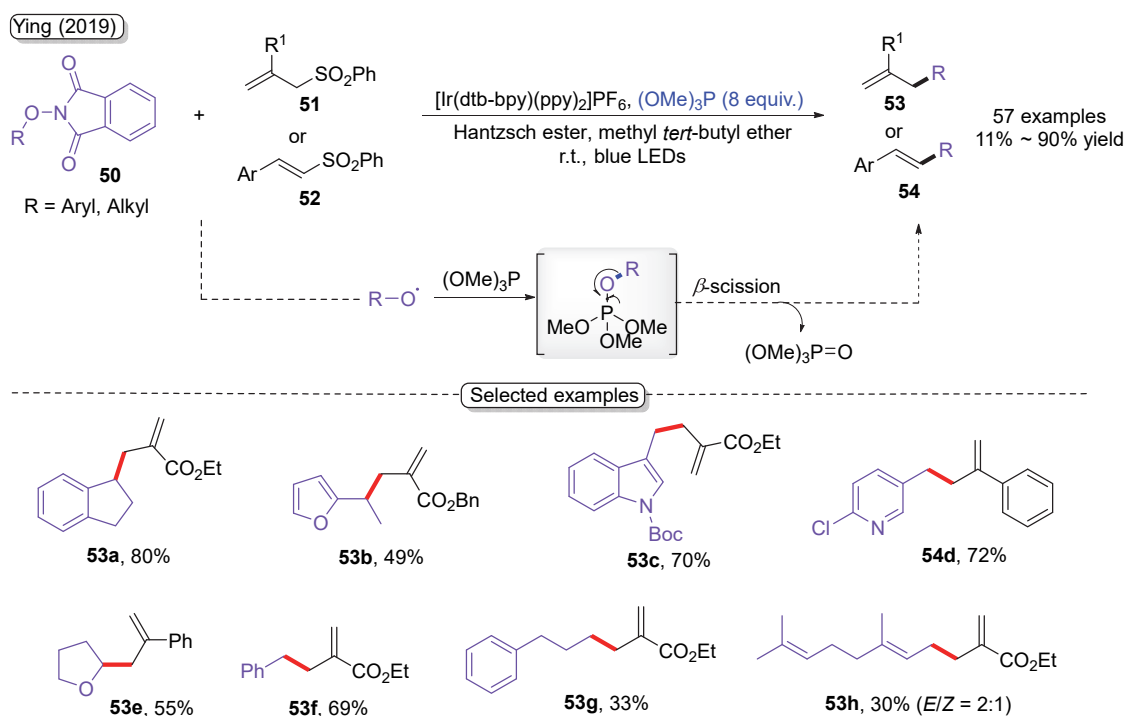
2018 年, Rovis 和 Doyle 等^[11]报道了苄醇形成苄基自由基物种的光催化脱氧策略。值得注意的是, 该反应通过分子内酰基自由基环化, 有效构筑了 C—O、C—N 和 C—C 键。不久之后, 唐翔鹰课题组^[24]报道了一种具有挑战性的从来源易得的醇衍生物中脱氧烷氧化的有效方法(Scheme 14), 可以方便地合成具有良好官能团耐受性的功能化烯烃。机理研究表明, 电中性的有机膦在反应过程中作为脱氧剂, 在可见光诱导下, 有机膦辅助醇类化合物脱氧偶联及环化机制进一步丰富和发展了有机膦自由基介导 β -断裂的脱氧反应策略, 并由此成功构建了一系列结构复杂且种类丰富的酰基化产物。与此同时, 利用醇类含氧有机分子作为反应底物, 除了可以实现 C—O 键的裂解, 也可通过其与原位形成黄原酸盐在有机膦存在下经 β -键断裂实现脱氧官能化反应。

黄原酸酯盐是一类独特的烷基自由基前体, 同时作为强光还原剂在有机合成中发挥着重要作用^[25]。黄原酸盐易于制备并且能够发生连续 C—S/C—O 键均裂的高反应性使具有不同功能和结构的伯、仲和叔醇可有效脱氧, 以生成相应的烷基自由基。然而, 在温和条件下通过伯醇光催化脱氧形成烷基自由基是一项具有挑战性的工作。2021 年, Takemoto 和 Nanjo 等^[26]报道了可见光诱导黄原酸盐脱氧 C—C 偶联反应(Scheme 15)。该反

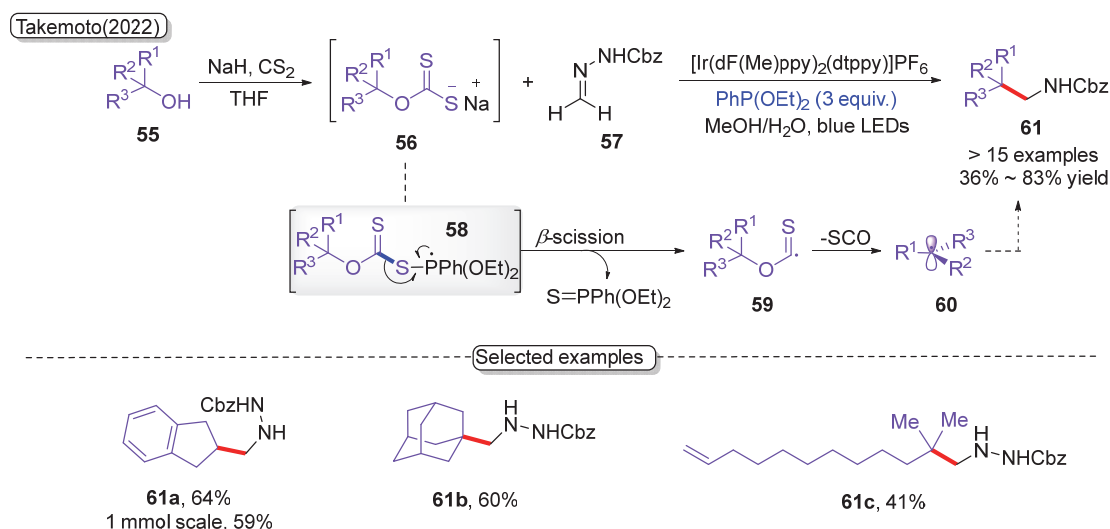


图式 13 芳香族羧酸脱氧串联螺环化

Scheme 13 Deoxygenative spirocyclization of Aromatic carboxylic acids



图式 14 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺脱氧官能化
 Scheme 14 Deoxygenation of *N*-alkoxy-*o*-phthalimides



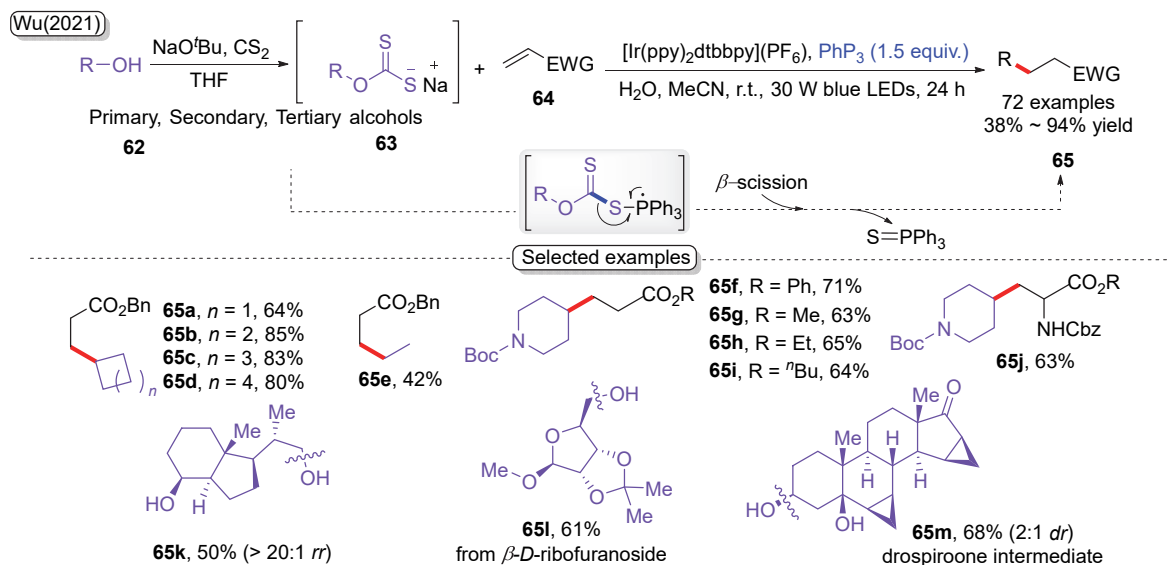
图式 15 醇脱氧氨烷基化
 Scheme 15 Deoxygenative aminoalkylation of alcohols

应的关键之处在于其使用了具有较低氧化电位的黄原酸盐和有机磷加速羰基硫化物的脱硫转化,从而制备得到一系列多取代烯烃。

近年来,吴雪松课题组利用黄药盐作为独特的自由基前体,在可见光诱导有机磷促进脱氧官能化领域也取得了重要进展。2022年,他们^[27]通过醇与二硫化碳原位形成的黄原酸盐,在可见光存在下一锅法实现黄原酸盐与缺电子烯烃的脱氧 Giese 反应(Scheme 16)。在三苯基磷存在下,采用原位形成的黄原酸酯盐作为醇活化基团

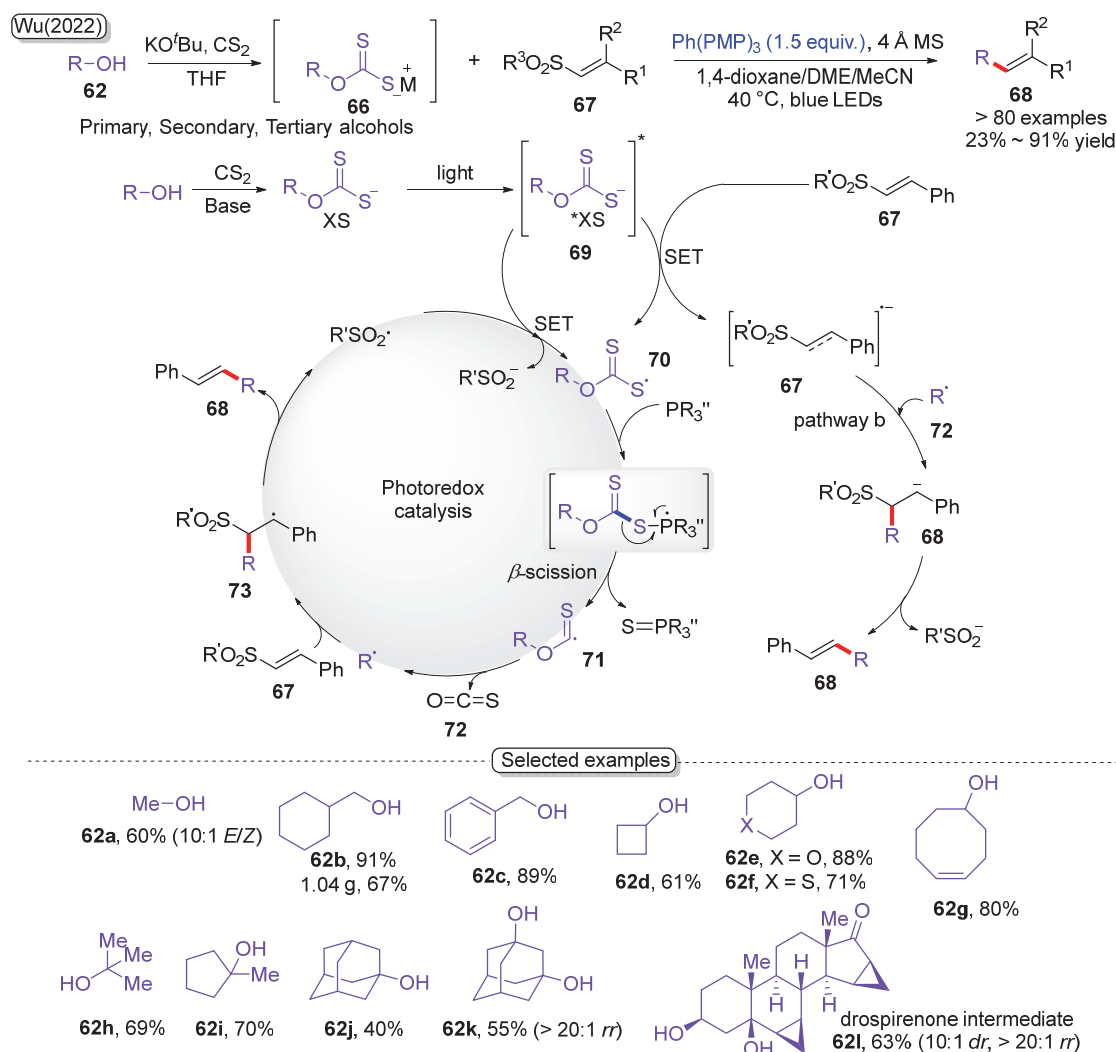
产生自由基,随后与缺电子烯烃自由基加成,再经单电子转移、质子化后得到目标产物。

同年,他们^[28]在三环己基磷存在下,直接通过光激发黄原酸阴离子实现了多种伯醇、仲醇和叔醇的高效脱氧烯基化和烷基化反应(Scheme 17)。该反应无需添加光催化剂,并且反应底物范围广,官能团耐受性好,能够实现复杂分子的后期功能化。同年,他们^[29]将反应底物拓展至一系列取代亚胺类化合物(Scheme 18),并且不



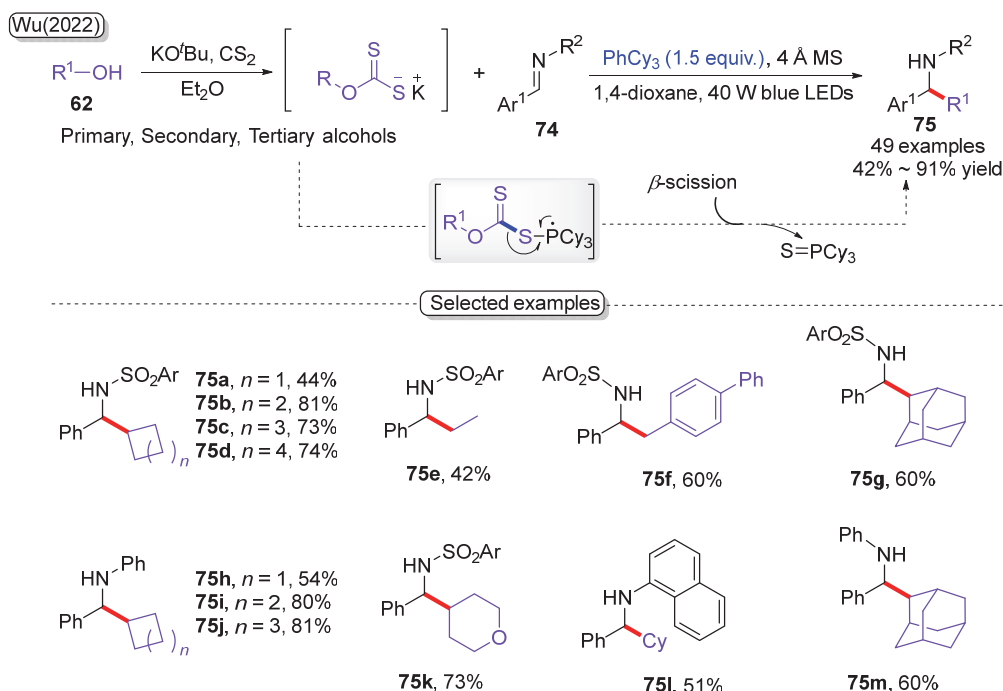
图式 16 醇脱氧 Giese 反应

Scheme 16 Alcohol deoxygenation Giese reaction



图式 17 醇脱氧烯基化

Scheme 17 Deoxygenative alkenylation of alcohols



图式 18 醇脱氧氨烷基化

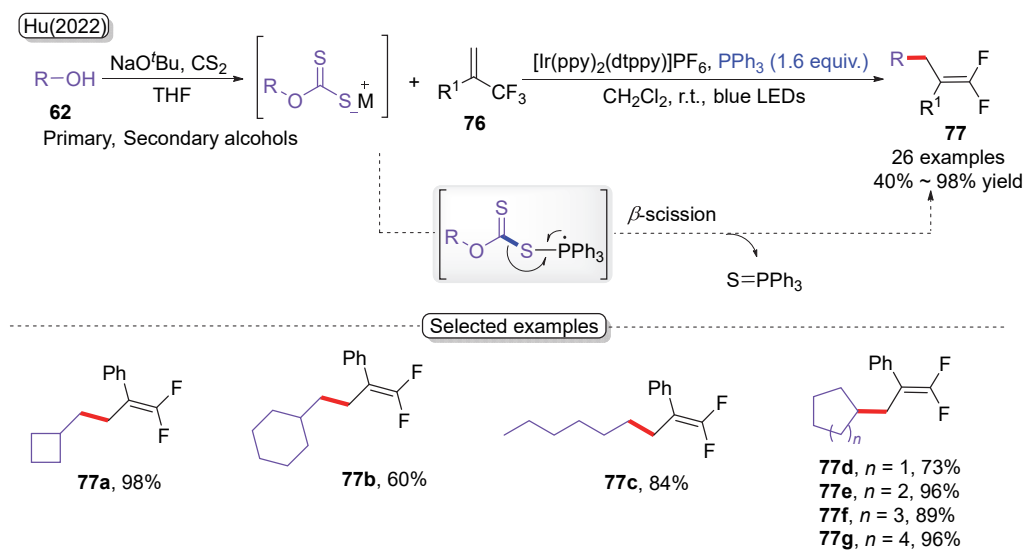
Scheme 18 Alcohol deoxygenation ammonia alkylation

同类型的伯、仲和叔醇均可发生选择性 C—O 键均裂, 随后与各种 *N*-磺酰基、*N*-芳基亚胺反应, 为从简便易得的醇类化合物合成 α -取代胺类化合物提供了便捷有效的途径。

最近, 胡小强和高杨等^[30]也采用类似催化策略, 报道了膦酰基自由基介导的脂肪醇的脱氧二氟乙烯化 (Scheme 19). 该工作以廉价的 Ph_3P 作为一种有效的 O 原子转移试剂, 同样促进了醇的脱氧, 从而生成活性烷基自由基物种。两步一锅、放大合成和二醇的化学选择

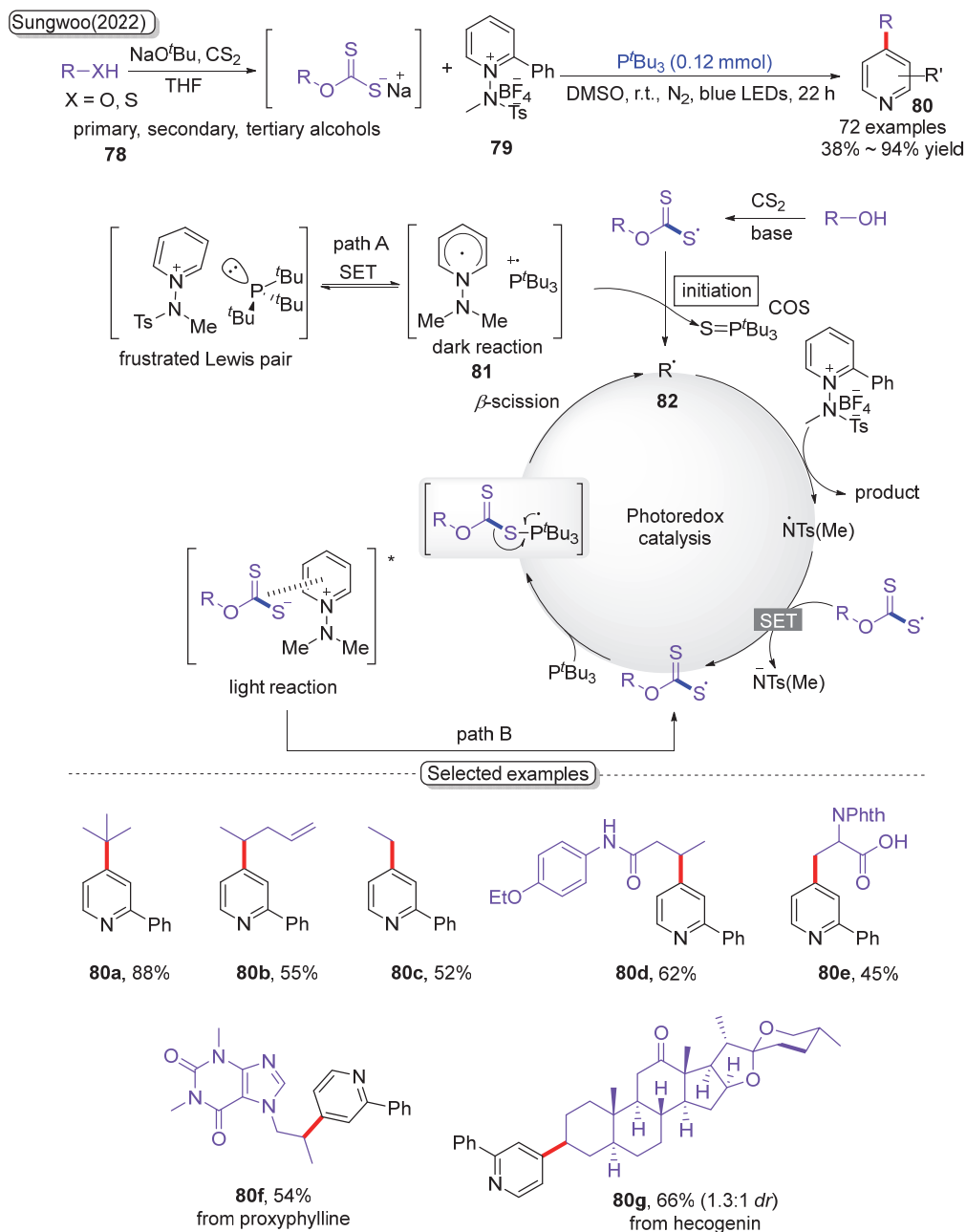
性单脱氧成功转化证明了该反应的合成实用性。

2022 年, Sungwoo 课题组^[31]基于吡啶鎓盐和 PrBu_3 衍生的受抑路易斯对 (FLP) 开发了一种用于各种醇和硫醇类化合物的脱氧、脱硫吡啶化反应 (Scheme 20). 机理研究表明, 首先是 *N*-氨基吡啶盐与 PrBu_3 形成 FLP 的有效路易斯酸, 随后生成的膦自由基阳离子 **81** 与原位形成的黄原酸酯离子偶联, 然后在无光敏剂条件下经 β -断裂生成烷基自由基中间体 **82** 并进入催化循环得到最终目标产物。



图式 19 醇脱氧二氟乙烯化

Scheme 19 Deoxygenative difluoroethylation of alcohols

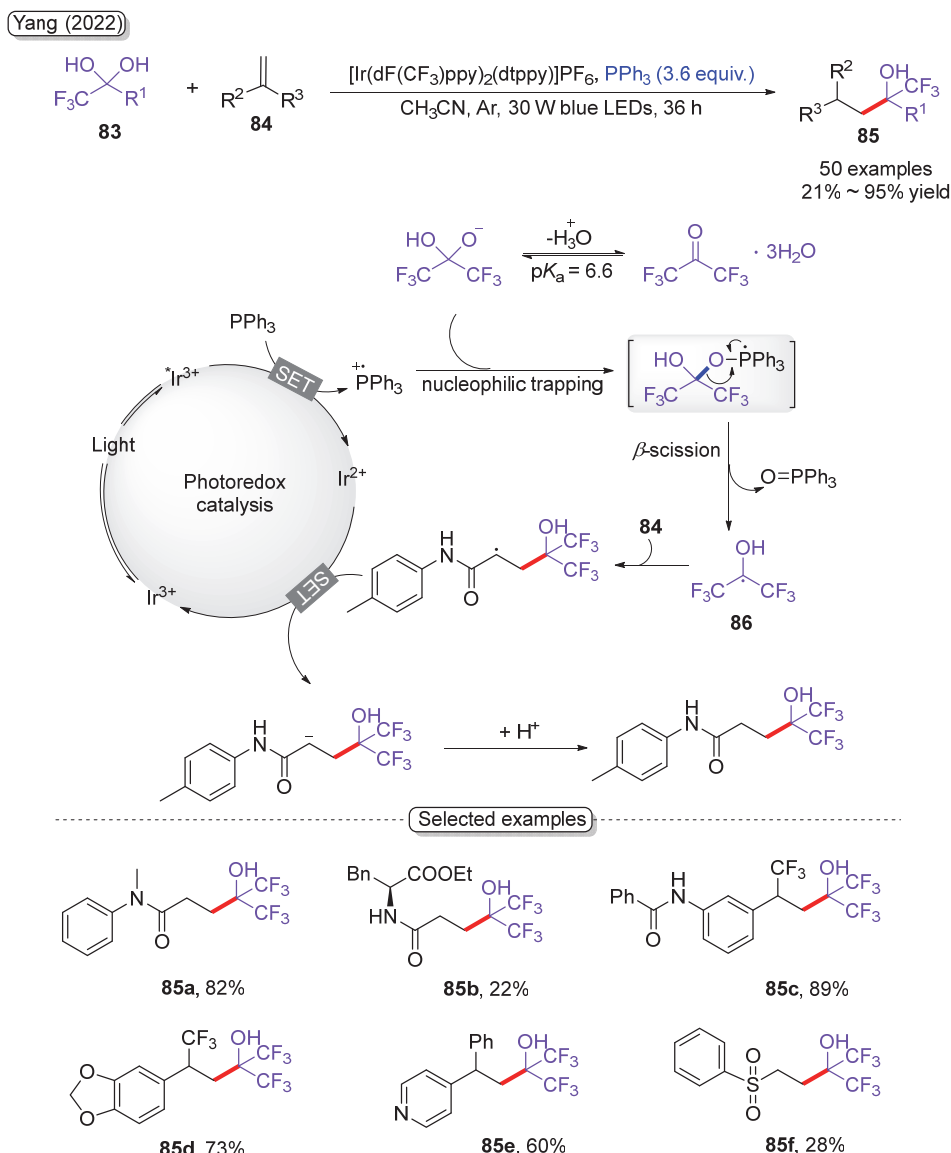


图式 20 醇/硫醇脱氧/硫吡啶化
Scheme 20 Alcohol/thiol deoxygenation/thiopyridinization

2022 年, 阳华课题组^[32]以六氟丙酮三水合物替代传统气态六氟丙酮, 通过光氧化还原催化六氟丙酮水合物直接脱氧实现了系列烯烃的羟基多氟烷基化(Scheme 21). 该策略主要依赖于醛/酮-偕二醇内在平衡, 使磷介导脱氧过程能有效地生成氟代碳中心自由基. 此外, 三氟甲醛水合物和含水三氟苯乙酮同样适用于该合成策略, 反应具有操作简便、条件温和、官能团耐受性好等优点. 尤为重要, 该方法对于各种缺电子烯烃底物都具有很好的兼容性, 弥补了传统方法仅适用于富电子烯烃或芳烃底物不足. 通过一系列验证实验表明了该

反应涉及非链式自由基历程, 经由光氧化还原催化磷酰基自由基 β -裂解途径实现六氟丙酮水合物的直接脱氧, 然后形成相应的氟代碳中心自由基 **86**, 而后对烯烃发生自由基加成、单电子还原、质子化等一系列过程并最终得到目标产物 **85**.

除上述一系列小分子可用于光诱导磷酰基自由基脱氧官能化反应外, 大分子 DNA 长链也可实现类似转化. 2022 年, Chheda 等^[33]开发了一种可见光促进 DNA 相容性脱氧烷基化反应(Scheme 22), 用于从预活化的伯醇和仲醇产生烷基. 该方法的底物范围广泛, 可用于



图式 21 脱氧多氟烷基化
Scheme 21 Deoxypolyfluoroalkylation

烯基化 DNA 与各种醇类化合物的脱氧官能化反应, 并且可进一步用于 DNA-编码库(DEL)生产, 改善 DEL 的化学多样性。

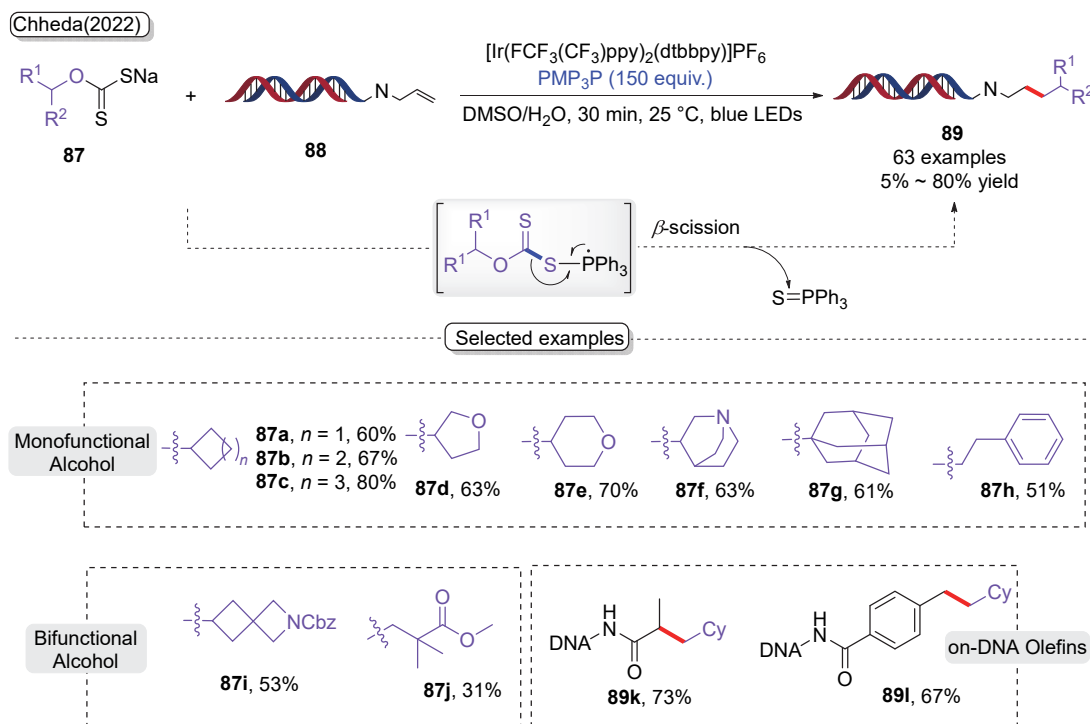
2 N—O 键裂解

有机含氮化合物广泛存在于生物活性分子、天然产物和功能材料中^[34]。经典的构建 C—N 键的方法种类丰富, 如 Buchwald-Hartwig 偶联^[35]、还原胺化^[36]等。近年来, 研究者们采用可见光催化实现了反马氏规则氢胺化反应构建 C—N 键^[37], 但多数反应使用取代胺无法进一步对烯烃进行氢胺化。因此, 采用氨及其衍生物作为底物, 高选择性获得反马氏规则的产物仍旧具有挑战性。在可见光诱导有机膦介导 N—O 键裂解反应中, N—O 键的裂解通常伴随着 P=O 键以及氮中心自由基的形成,

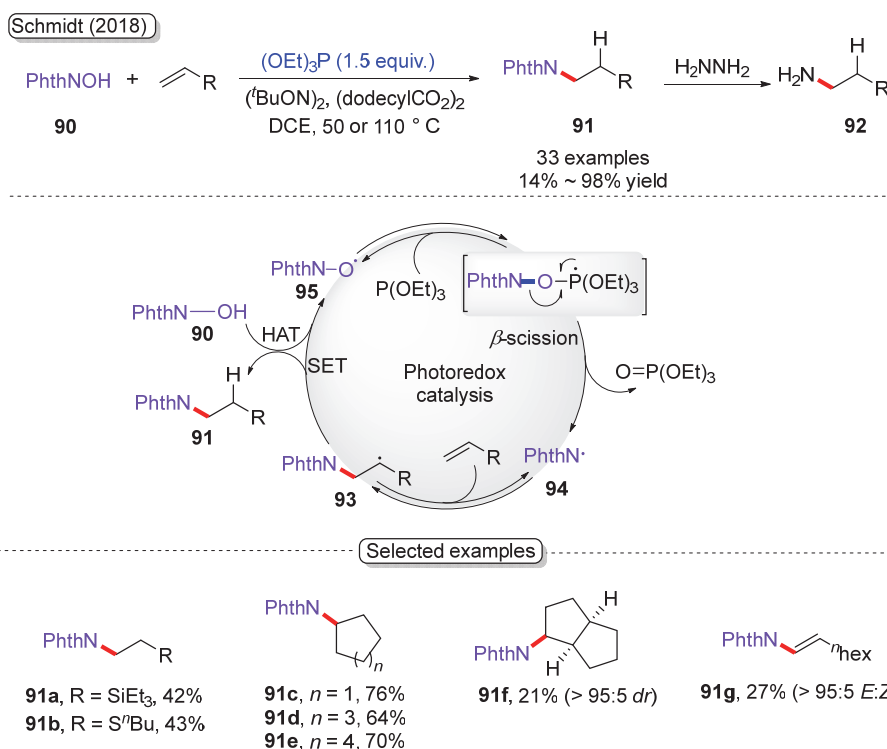
形成的氮中心自由基随后再与各种自由基受体发生偶联或加成反应, 进而有效构筑 C—N 键获得有机含氮化合物。

2018 年, Schmidt 课题组^[38]报道了亚磷酸盐促进 N—O 键裂解实现烯烃的官能化反应, 进而完成各种烯烃底物的反 Markovnikov 选择性氢胺化(Scheme 23)。

该研究使用廉价易得的亚磷酸三乙酯和 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺即可直接产生 $\text{PhthN}\cdot$, 提供了产生 $\text{PhthN}\cdot$ 的新途径, 避免了 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)的进一步功能化, 并且无需使用价格昂贵的光催化剂和紫外线照射。机理研究表明, NHPI 在热引发下发生氢原子转移形成 $\text{PhthN-O}\cdot$, 并在亚磷酸三乙酯的作用下脱氧形成 $\text{PhthN}\cdot$, 该自由基倾向于形成取代基更多的碳自由基, 进而实现氢原子转移完成催化循环。此外, 作者



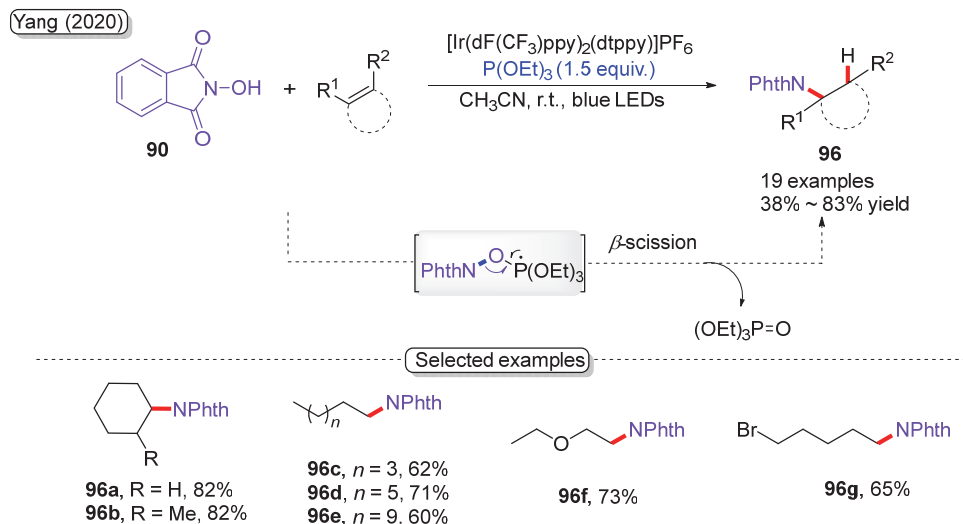
图式 22 黄原酸盐脱氧烷基化
Scheme 22 Deoxyalkylation of xanthate



图式 23 末端烯烃脱氧氢胺化
Scheme 23 Deoxyhydroamination of terminal alkenes

通过氘代实验进一步验证相应的反应机制。但上述工作仍存在一定的局限性，例如，需要自由基引发剂偶氮二

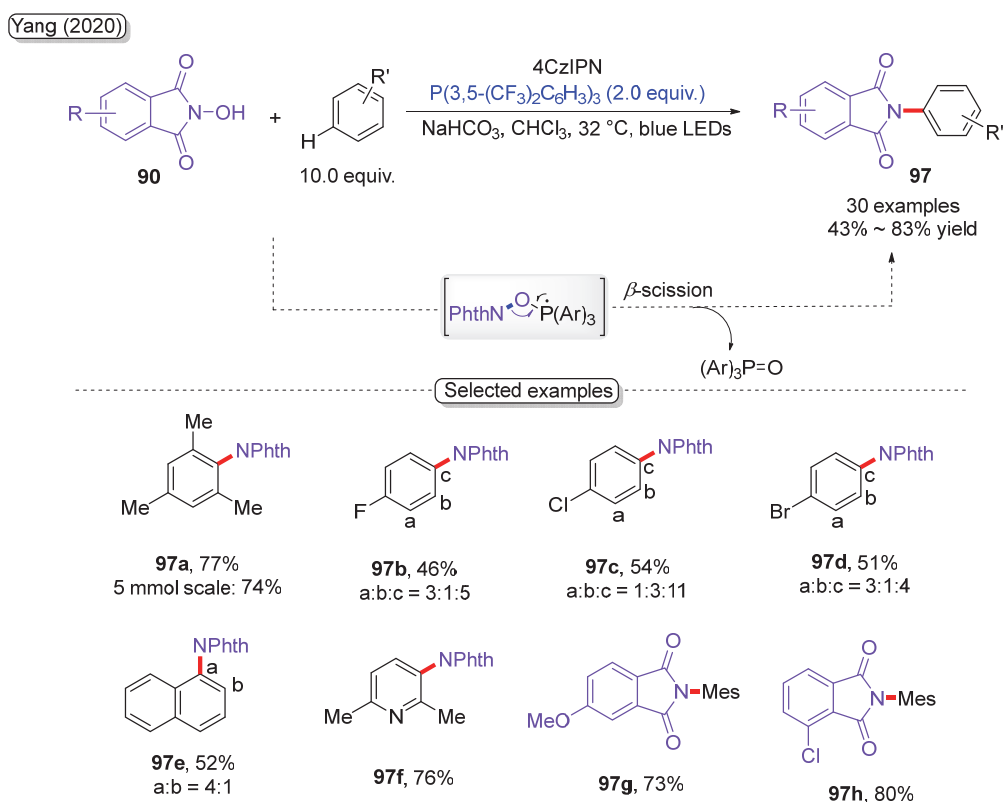
异丁腈(AIBN)或(tBuON)₂ (0.25 equiv.)，且在多数情况下需要加热(50 °C)才能获得合理的产率。

图式 24 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺与烯烃脱氧氢胺化Scheme 24 Deoxyhydroamination of *N*-hydroxyphthalimide with alkenes

针对这两点,两年后,阳华等^[8]成功实现了烯烃与 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺的可见光诱导/亚磷酸促进的反 Markovnikov 氢胺化反应(Scheme 24),该反应由质子耦合电子转移引发,使其 N—O 键直接裂解.为了探索反应机理,作者进行了实验和理论计算研究.在这个氢胺

化方案中,广泛的烯烃,包括乙烯醚、硅烷和硫化物,以及末端和内部烯烃都是可以耐受的.

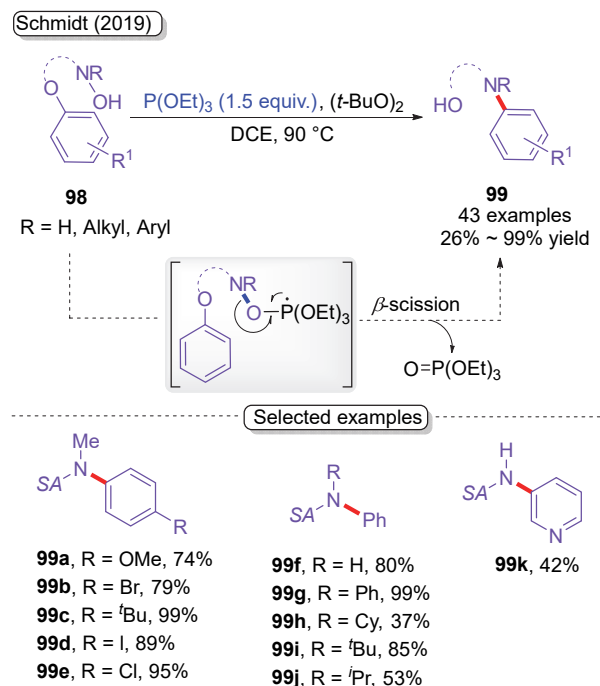
最近,马永敏课题组^[39]利用 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺作为有机磷自由基受体同样实现了无金属光氧化还原剂/磷催化的芳烃 C—H 胺化反应(Scheme 25).该方案

图式 25 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺脱氧芳基化Scheme 25 Deoxyarylation of *N*-hydroxyphthalimide

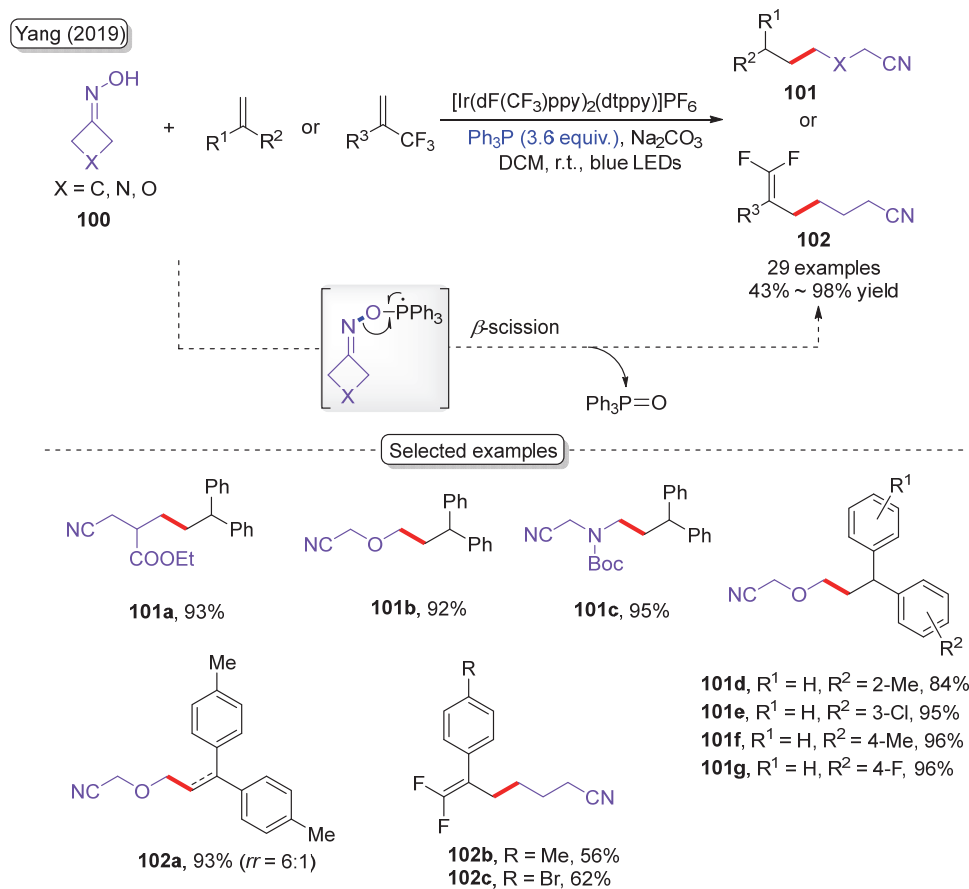
最大的特点在于从容易获得的 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺直接合成高度官能化的 *N*-芳基邻苯二甲酰亚胺, 而无需制备活化的 *N*-羟基对苯二甲酰亚胺中间体。机理研究表明, 自由基是通过磷化氢介导的 N—O 键断裂产生的。此外, 10 个当量芳基化试剂的使用可能制约着该策略的进一步转化与应用。

除 NHPI 以外, 各种独特、温和的底物来完成磷酰基自由基介导的 N—O 键裂解转化策略。例如 2019 年, Schmidt 课题组^[40]又报道了利用非功能化羟肟酸作为 N 中心自由基源的自由基介导苯酚衍生物经历 N—O 键裂解转化为苯胺的过程(Scheme 26)。作者证明了这种亚磷酸三乙酯介导的 O 原子转移方法的适用性, 实现了以自然产生的酚和木质素模型来获得相应的苯胺衍生物。

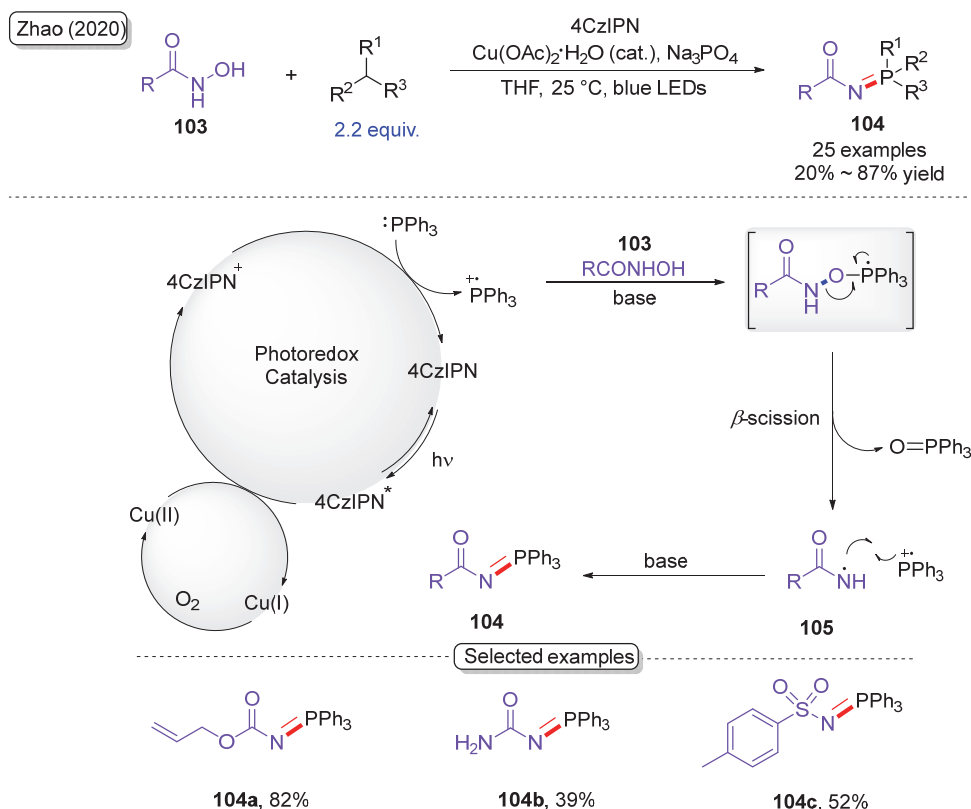
同年, 阳华等^[41]建立了一种磷酰基介导的光诱导环酮肟通过极性/SET 交叉过程直接 N—O 裂解的方法(Scheme 27)。在该研究中不同电子和结构特征的烯烃和 α -三氟甲基烯烃充当了活性自由基受体, 使作者能够轻易地获得一系列长链官能化的氰基化合物。更重要的是, 这种光氧化还原催化的磷酰基介导途径为 N—O 键



图式 26 羟肟酸脱氧合成苯胺
Scheme 26 Synthesis of aniline by deoxygenation



图式 27 环酮肟脱氧烷基化和二氟烯基化
Scheme 27 Cycloketoxime deoxyalkylation and difluoroenylation



图式 28 *N*-羟基酰胺脱氧磷酰化
Scheme 28 *N*-Hydroxyamides deoxyphosphorylation

的裂解提供了一种新思路。

2022 年, 赵剑楠课题组^[42]报道了光氧化还原催化三苯基膦促进 *N*-O 键活化(Scheme 28), 由 *N*-羟基酰胺衍生物脱氧偶联生成含磷酰胺化合物 86。荧光猝灭实验表明, 有机光催化剂(4CzIPN)激发态被 Cu(II) 盐氧化猝灭完成催化循环。该光催化策略为有机膦辅助脱氧偶联反应提供了新的思路。

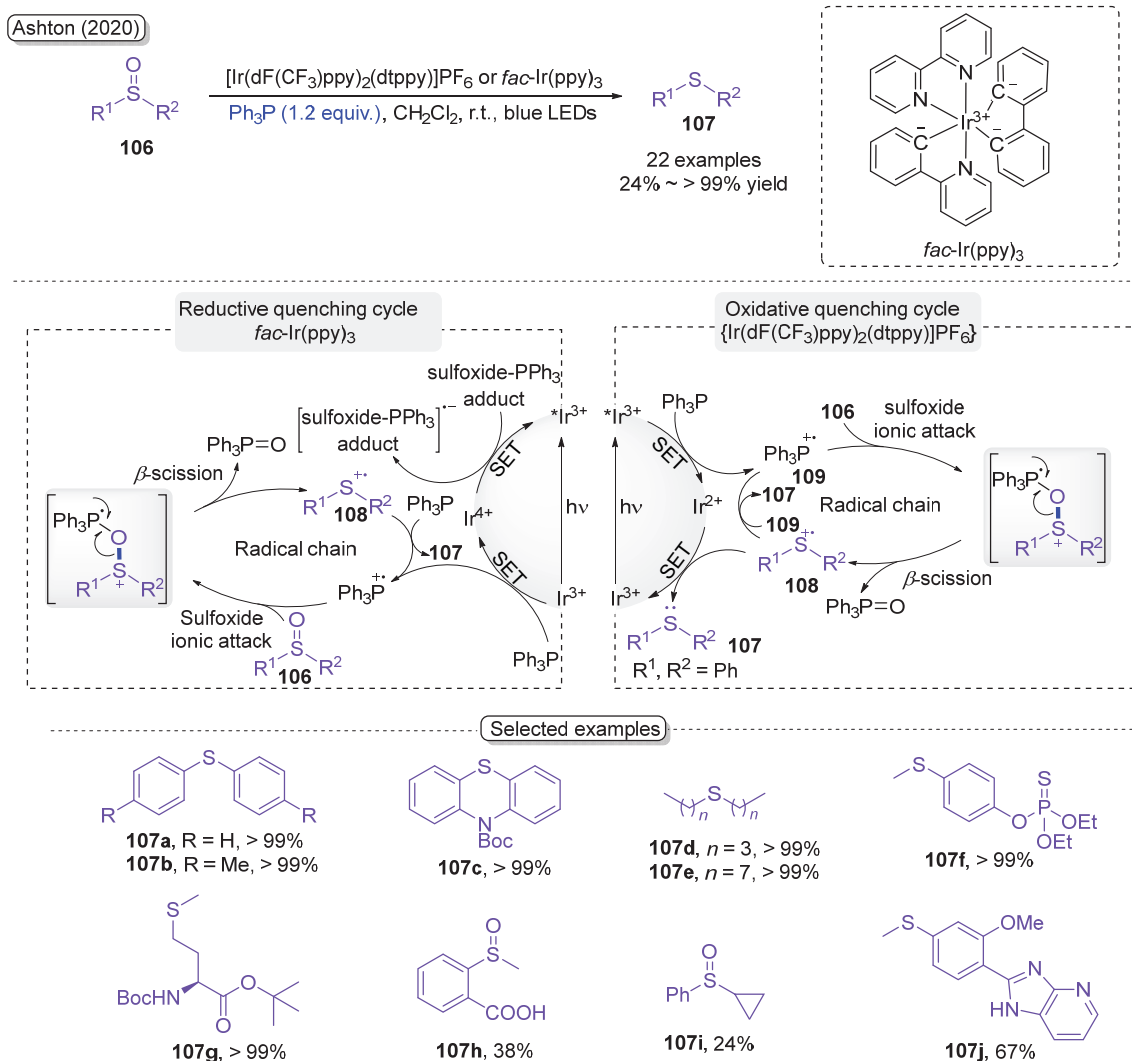
3 S—O 键裂解

亚砷脱氧生成硫化物是有机合成^[43]和生物化学^[44]中的一类重要转化。常见的将亚砷转化为硫化物主要涉及使用低价金属物种^[45]、金属氢化物试剂^[46]、卤化物离子或膦化合物^[47]。然而, 这些反应体系通常使用昂贵和/或有毒的试剂、复杂的处理过程以及苛刻的反应条件等。因此, 开发便捷有效的方法将亚砷还原成相应的硫化物十分重要。2020 年, Ashton 课题组^[48]报道了金属配合物 Ir 光敏剂在可见光存在下催化亚砷 S—O 键断裂脱氧制备硫化物(Scheme 29)。他们认为自由基链脱氧过程的启动通过三苯基膦单电子氧化进行, 使用光敏剂(引发剂)诱导有机膦产生膦自由基阳离子。亚砷随后与自由基阳离子亲核加成生成膦氧自由基, 随后经由 β -断裂产生硫自由基阳离子 89 和三苯基氧化膦。紧接着, 三

苯基膦还原硫自由基离子产生硫化物, 最后通过膦自由基阳离子再生完成循环。此外, 该脱氧反应的温和条件可使许多功能化亚砷(包括那些含有酸敏感基团的亚砷)都能够以较高(>99%)分离产率得到目标产物。

4 总结与展望

可见光诱导有机膦促进脱氧偶联反应近年来得到快速发展, 广泛用于活化 C—O、N—O 和 S—O 键等化学键, 且有机膦自由基已被证明是反应关键中间体。该策略通过选择性 β -断裂形成各种活性自由基物种, 随后实现各种含氧有机分子如羧酸、醇、胺和亚砷为代表的脱氧氧化、芳基化、还原等反应, 简洁高效地合成了一系列具有酮、醛、胺以及硫化物。此外, 该类反应还可应用于天然产物、药物分子和功能材料的后期功能化修饰。尽管可见光诱导有机膦促进脱氧偶联反应取得了重要进展, 但该类型反应仍存在着不足, 例如需要使用价格昂贵的金属光敏剂、反应产生等物质的量的膦氧副产物等。因此, 开发实用高效的非贵金属配合物替代传统贵金属光敏剂, 以及实现有机膦副产物循环利用将为绿色合成方法探索提供更多的可能。此外, 有机膦促进的脱氧偶联在电催化、协同催化或不对称催化领域也值得深入研究。



图式 29 亚砜脱氧合成硫醚
Scheme 29 Synthesis of sulfide via deoxygenation

References

- [1] (a) Westheimer, F. H. *Science* **1987**, 235, 1173.
(b) Petkowski, J. J.; Bains W.; Seager, S. *Molecules* **2019**, 24, 866.
- [2] (a) Ardito, F.; Giuliani, M.; Perrone, D.; Troiano, G.; Lo Muzio, L. *Int. J. Mol. Med.* **2017**, 40, 271.
(b) Sun, Z.; Xiao, L.; Chen, Y.; Wang, J.; Zeng, F.; Zhang, H.; Zhang, J.; Yang, K.; Hu, Y. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2023**, 14, 473.
- [3] Clearfield, A.; Demadis, K. D. *Metal Phosphonate Chemistry: From Synthesis to Applications*, The Royal Society of Chemistry, **2011**, pp. 223~227.
- [4] (a) Wang, T.; Han, X.; Zhong, F.; Yao, W.; Lu, Y. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1369.
(b) Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 9344.
(c) Clevenger, A. L.; Stolley, R. M.; Aderibigbe, J.; Louie, J. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 6124.
- [5] (a) Wang, M.; Wang, C.; Huo, Y.; Dang, X.; Xue, H.; Liu, L.; Chai, H.; Xie, X.; Li, Z.; Lu, D.; Xu, Z. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 6873.
(b) Lubaev, A. E.; Rathnayake, M. D.; Eze, F.; Bayeh-Romero, L. J. *Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 13294.
- [6] Zhang, X.; Yuan, Q.; Zhang, H.; Shen, Z.-J.; Zhao, L.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W. *Green. Chem.* **2023**, 25, 1435.
- [7] Shao, X.; Zheng, Y.; Ramadoss, V.; Tian, L.; Wang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5994.
- [8] Ye, Z.-P.; Hu, Y.-Z.; Xia, P.-J.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Yang, H. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 273.
- [9] Hu, X.-Q.; Hou, Y.-X.; Liu, Z.-K.; Gao, Y. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 2319.
- [10] Zhang, M.; Xie, J.; Zhu, C. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3517.
- [11] Stache, E. E.; Ertel, A. B.; Rovis, T.; Doyle, A. G. *ACS Catal.* **2018**, 8, 11134.
- [12] Martinez Alvarado, J. I.; Ertel, A. B.; Stegner, A.; Stache, E. E.; Doyle, A. G. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9940.
- [13] Zhang, M.; Yuan, X.-A.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 312.
- [14] Ruzi, R.; Ma, J.; Yuan, X.-A.; Wang, W.; Wang, S.; Zhang, M.; Dai, J.; Xie, J.; Zhu, C. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 12724.
- [15] März, M.; Kohout, M.; Nevesely, T.; Chudoba, J.; Prukala, D.; Niziński, S.; Sikorski, M.; Burdziński, G.; Cibulka, R. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6809.
- [16] Jiang, H.; Mao, G.; Wu, H.; An, Q.; Zuo, M.; Guo, W.; Xu, C.; Sun, Z.; Chu, W. *Green Chem.* **2019**, 21, 5368.
- [17] Ruzi, R.; Liu, K.; Zhu, C.; Xie, J. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 3312.
- [18] Zhang, L.; Chen, S.; He, H.; Li, W.; Zhu, C.; Xie, J. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 9064.
- [19] Ning, Y.; Wang, S.; Li, M.; Han, J.; Zhu, C.; Xie, J. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 4637.
- [20] Guo, Y.-Q.; Wang, R.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2020**,

- 22, 709.
- [21] Nagaraju, A.; Saiaede, T.; Eghbarieh, N.; Masarwa, A. *Chem.-Eur. J.* **2023**, *29*, e202202646.
- [22] Yang, W.-C.; Zhang, M.-M.; Feng, J.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4446.
- [23] Zhou, C.; Shatskiy, A.; Temerdashev, A. Z.; Kärkäs, M. D.; Dinér, P. *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 92.
- [24] Han, J.-B.; Guo, A.; Tang, X.-Y. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 2989.
- [25] de Pedro Beato, E.; Mazzarella, D.; Balletti, M.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6312.
- [26] Nanjo, T.; Matsugasako, T.; Maruo, Y.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 359.
- [27] Guo, H. M.; Wu, X. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5365.
- [28] Guo, H.-M.; He, B.-Q.; Wu, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3199.
- [29] Zhang, W.; Ning, S.; Li, Y.; Wu, X. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 12843.
- [30] Xia, G.-D.; He, Y.-Y.; Zhang, J.; Liu, Z.-K.; Gao, Y.; Hu, X.-Q. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6733.
- [31] Tan, C.-Y.; Kim, M.; Park, I.; Kim, Y.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202213857.
- [32] Xie, Z.-Z.; Zheng, Y.; Yuan, C.-P.; Guan, J.-P.; Ye, Z.-P.; Xiao, J.-A.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202211035.
- [33] Chheda, P. R.; Simmons, N.; Schuman, D. P.; Shi, Z. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9514.
- [34] (a) Zou, D.; Wang, W.; Hu, Y.; Jia, T. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 2254.
(b) Cui, S.; Zeng, L. *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 597.
- [35] Xu, Z.; Feng, J.; Yao, P.; Wu, Q.; Zhu, D. *Green Chem.* **2023**, *25*, 4667.
- [36] Ouyang, L.; Miao, R.; Yang, Z.; Luo, R. *J. Catal.* **2023**, *418*, 283.
- [37] (a) Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9583.
(b) Das, K.; Sarkar, K.; Maji, B. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7060.
- [38] Lardy, S. W.; Schmidt, V. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12318.
- [39] Pan, Z.; Chen, B.; Fang, J.; Liu, T.; Fang, J.; Ma, Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 14588.
- [40] Lardy, S. W.; Luong, K. C.; Schmidt, V. A. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 15267.
- [41] Xia, P.-J.; Ye, Z.-P.; Hu, Y.-Z.; Song, D.; Xiang, H.-Y.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2658.
- [42] Han, W.; Su, J.; Mo, J.-N.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6247.
- [43] Carreno, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
- [44] Surur, A. S.; Schulig, L.; Link, A. *Arch. Pharm.* **2019**, *352*, 1800248.
- [45] García, N.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; García, D.; Pedrosa, M. R.; Arnáiz, F. J.; Sanz, R. *Green Chem.* **2013**, *15*, 999.
- [46] Zhang, J.; Gao, X.; Zhang, C.; Zhang, C.; Luan, J.; Zhao, D. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 1794.
- [47] (a) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Shaterian, H. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2826.
(b) Jang, Y.; Kim, K. T.; Jeon, H. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6328.
(c) Zhao, X.; Zheng, X.; Yang, B.; Sheng, J.; Lu, K. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1200.
- [48] Clarke, A. K.; Parkin, A.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P.; Rossi-Ashton, J. A. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5814.

(Lu, Y.)