

烷氧自由基引发 1,5-氢原子转移实现 C(sp³)—H 键官能团化的研究进展朱彦硕^a 王红言^c 舒朋华^a 张克娜^a 王琪琳^{*,b}^(a) 许昌学院食品与药学院 河南许昌 461000)^(b) 河南大学化学与分子科学学院 河南开封 475004)^(c) 许昌学院继续教育学院 河南许昌 461000)

摘要 分子内氢原子转移(HAT)是实现远程 C(sp³)—H 键官能化的有效方法. 烷氧自由基作为有机合成中的重要中间体, 其参与的分子内氢原子转移反应一直倍受关注. 特别是随着可见光催化技术的发展, 在温和条件下就可以生成烷氧自由基, 为烷氧自由基引发的远程 C(sp³)—H 键官能团化反应提供了新的平台. 综述了近五年来烷氧自由基产生的不同方法及其引发的分子内 1,5-HAT 反应在 C(sp³)—H 键官能团化方面的研究进展.

关键词 可见光催化; 烷氧自由基; 远程官能团化; 1,5-氢原子转移

Recent Advances on Alkoxy Radicals-Mediated C(sp³)—H Bond Functionalization via 1,5-Hydrogen Atom TransferZhu, Yanshuo^a Wang, Hongyan^c Shu, Penghua^a Zhang, Ke'na^a Wang, Qilin^{*,b}^(a) Food and Pharmacy College, Xuchang University, Xuchang, Henan 461000)^(b) College of Chemistry and Molecular Sciences, Henan University, Kaifeng, Henan 475004)^(c) School of Continuing Education, Xuchang University, Xuchang, Henan 461000)

Abstract Intramolecular hydrogen atom transfer (HAT) has proved to be an effective method to achieve the selective functionalization of remote C—H bonds. In this fascinating research area, alkoxy radicals have emerged as an important intermediate to participate in intramolecular hydrogen atom transfer reactions. In particular, the burgeoning visible-light photoredox catalysis has provided a new platform for O-radical directed remote functionalization of C(sp³)—H bonds. The progress on the different mechanisms of alkoxy radical generation and their applications in the intramolecular 1,5-HAT reactions for remote C(sp³)—H bond functionalization in the past five years are comprehensively summarized.

Keywords visible light photocatalysis; alkoxy radical; remote functionalization; 1,5-hydrogen atom transfer (1,5-HAT)

C(sp³)—H 键官能团化是当前有机化学领域的一个重要研究方向^[1]. 自由基反应为饱和碳氢键的官能团化提供了一种有效的策略^[2]. 如碳自由基、氧自由基和氮自由基等介导的 1,5-分子内氢原子转移(HAT)反应, 能选择性地夺取 C(sp³)—H 中的氢原子, 生成相应的碳自由基; 碳自由基可经加成、原子转移和氧化等后续反应连接各种不同的官能团^[3]. 醇是合成中最常见和最通用的有机化合物之一, 由醇获得烷氧自由基使得一系列重要的碳氢键官能团方法得以发展. 1960 年, Barton 等^[4]报道了亚硝酸酯的光解反应, 首次展示了烷氧自由基介导的分子内 1,5-HAT 策略在有机合成中的应用(Scheme 1). 之后,

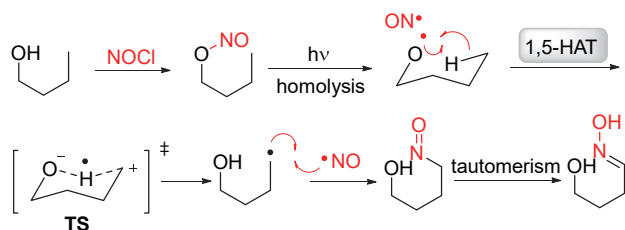
烷氧自由基介导的氢原子转移反应逐渐被用于醇 δ -位 C(sp³)—H 键的官能团化^[5]. 烷氧自由基介导的分子内 1,5-HAT 氢原子转移之所以能够发生, 是因为: (1) O—H 键的解离能(BDE, 约为 439 kJ·mol⁻¹)大于 C(sp³)—H 键的解离能(377~418 kJ·mol⁻¹), 氧自由基夺取 C—H 键中的氢, 在能量上有利; (2)根据极性匹配原理, 亲电自由基更易与富电子的 C—H 键反应, 产生亲核自由基, 在 Barton 反应中, 从亲电烷氧基自由基出发制备亲核碳自由基的过程是极性匹配的^[6], 在动力学上可行; (3) 1,5-HAT 经历热力学更为有利的六元环状过渡态(TS, Scheme 1), 致使 1,5-HAT 过程优于其他 1,*n*-HAT 过程.

* Corresponding author. E-mail: wangqilin@henu.edu.cn

Received July 31, 2023; revised September 26, 2023; published online October 30, 2023.

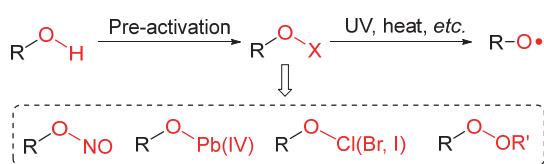
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22101073), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2020M672200) and the Foundation of He'nan Educational Committee (No. 24A350016).

国家自然科学基金(No. 22101073)、中国博士后科学基金(No. 2020M672200)及河南省高等学校重点科研(No. 24A350016)资助项目.



图式 1 Barton 反应
Scheme 1 Barton reaction

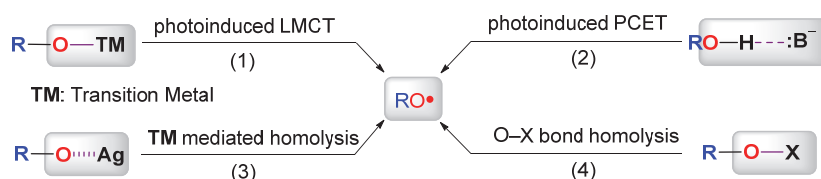
传统方法中烷氧自由基的生成通常需要醇的预官能团化过程, 如制备亚硝酸酯^[4]、铅(IV)烷氧化合物^[7]次卤酸盐^[8]及过氧化物^[9]等(Scheme 2), 以“激活”醇并促进烷氧自由基的形成, 但这些前体通常需要苛刻的反应条件来制备, 且往往难以处理, 限制了醇远程 C(sp³)-H 键官能团化策略在有机合成中的应用. 近年来, 随着自由基化学和光氧化还原催化发展, 已克服了经典烷氧基自由基生成的局限性, 不仅可以在温和的条件下从稳定的预官能团化底物(RO-X)生成烷氧基自由基(RO•), 还可以在温和的条件下从脂肪醇(ROH)生成烷氧基自由基. 随着化学家对该领域的深入研究, 目前已有不少综述对相关主题进行了总结报道, 比如朱晨课题组^[10]在 2019 年综述了烷氧基促进 C-C 键和 C-H 键的官能团化反应; Knowles 课题组^[11]在 2020 年综述了催化烷氧基自由基生成的研究进展; 祝介平课题组^[12]在 2021 年综述了可见光催化 1,5-HAT 实现远程 C-H 键官能团化的反应; 左智伟课题组^[13]在 2022 年综述了光催化下烷氧基自由基介导反应的进展与突破, 但尚无针对烷氧基引发 1,5-HAT 实现醇 δ 位 C(sp³)-H 键官能团化的专题报道, 亟待总结.



图式 2 生成烷氧基自由基的传统方法

Scheme 2 Traditional method for the generation of alkoxy radicals

近年来烷氧自由基的生成方式主要有以下四种有效的策略(Scheme 3): (1)配体到金属的电荷转移



图式 3 生成烷氧自由基的主要方法

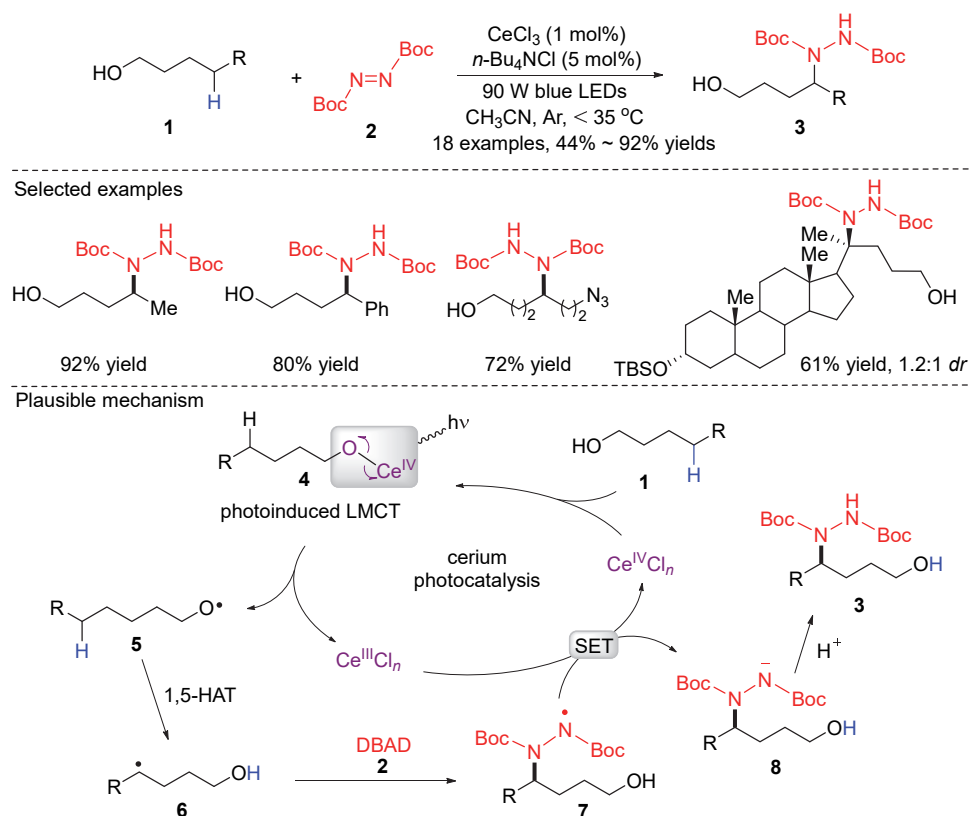
Scheme 3 Primary methods for alkoxy radical generation

(LMCT), 该策略使氧化仅发生在瞬态配位的官能团部位, 其他官能团不发生反应, 突显出该方法优异的选择性; (2)质子耦合电子转移(PCET), 该策略比分步的质子迁移/电子迁移过程更具有动力学优势, 反应能垒更低, 使温和条件下 HAT 的可能性大大提高; (3)过渡金属催化, 该策略主要使用催化量的金属盐与化学计量的氧化剂结合, 实现脂肪醇的单电子氧化, 获得烷氧自由基; (4)光诱导 O-X 键的均裂, 该策略可预先制备稳定的烷氧自由基前体或原位活化脂肪醇, 为可见光条件下烷氧自由基生成提供了可靠的途径. 这四种策略为烷氧自由基介导的 1,5-HAT 反应提供了新的平台. 因此本文将以此分类, 主要综述了近五年报道的烷氧基介导的 δ -位 C(sp³)-H 键官能团化反应, 通过这些例子展示“激活”O-H 键的不同策略以及其在合成中的应用.

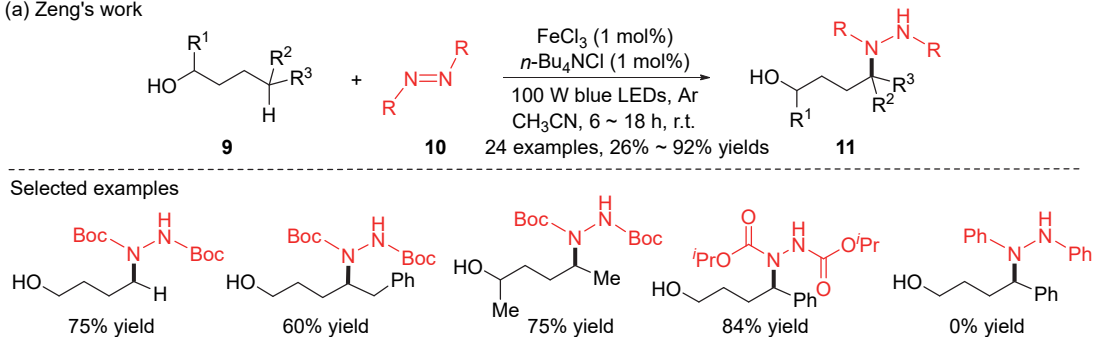
1 配体到金属的电荷转移(LMCT)生成烷氧自由基

光诱导下, 配体到金属的电子跃迁途径(LMCT)与光氧化还原催化不同. 光氧化还原催化是先激发或氧化光敏剂, 然后再由激发或氧化的光敏剂与底物作用, 而 LMCT 是激发配合物本身, 使氧化仅发生在瞬态配位的官能团部位, 其他官能团不发生反应, 突显出该方法优异的选择性. 2018 年, 左智伟课题组^[14]利用 LMCT 策略, 在温和的氧化还原中性条件下, 采用廉价的三氯化铈为 0 价试剂, 实现了烷氧基导向的远程 C(sp³)-H 键胺化反应(Scheme 4). 反应中利用醇的亲核性和金属铈的路易斯酸性, 可以原位生成光活性的醇铈配合物, 而无需预先制备金属配合物. 金属铈与底物烷基醇(ROH)配位形成 RO-Ce^{IV} 4 后, 4 在光的照射下通过 LMCT 的方式均裂生成烷氧自由基 5. 5 经 1,5-HAT 生成碳自由基 6; 6 与偶氮二甲酸二叔丁酯(DBAD, 2)加成偶联形成氮自由基中间体 7. 7 与铈催化剂的还原形式(Ce^{III})作用, 再生继续参与循环的 Ce^{IV} 和 8, 8 经质子化得到目标产物 3. 光诱导 LMCT 激活模式是直接激活含杂原子官能团的理想方式, 有望为可见光氧化还原转化的发展提供新的平台.

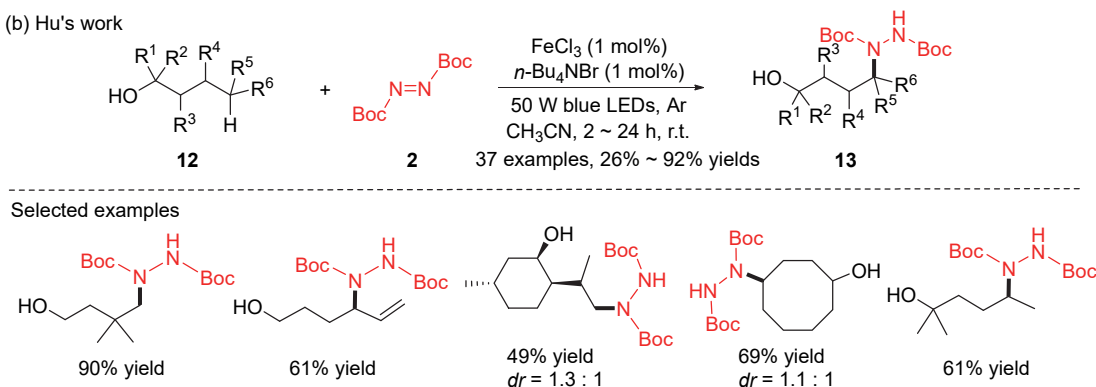
2021 年, 曾荣和李洋等^[15]也报道了一种醇远程 C(sp³)-H 键胺化的新方法(Scheme 5, a). 脂肪醇在廉价

图式 4 可见光诱导配体到金属的电荷转移实现的烷醇的 δ -选择性官能化Scheme 4 δ -Selective functionalization of alkanols enabled by visible-light-induced ligand-to-metal charge transfer

(a) Zeng's work



(b) Hu's work

图式 5 可见光与铁共同作用下醇 δ 位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键的胺化反应Scheme 5 δ - $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination of alcohols enabled by visible light and iron cooperative catalysis

金属铁的催化下生成氧自由基, 随后又经 1,5-氢迁移和官能团化, 实现了脂肪醇的远程胺化. 2022 年, 胡鹏课题组^[16]用类似的条件, 实现了伯、仲和叔醇的胺化反应 (Scheme 5, b). 初步的机理研究表明, 氧自由基的生成不仅涉及均裂 RO—Fe 键的 LMCT 过程, 而且涉及氧自由基的氢提取过程.

2 质子耦合电子转移(PCET)生成烷氧自由基

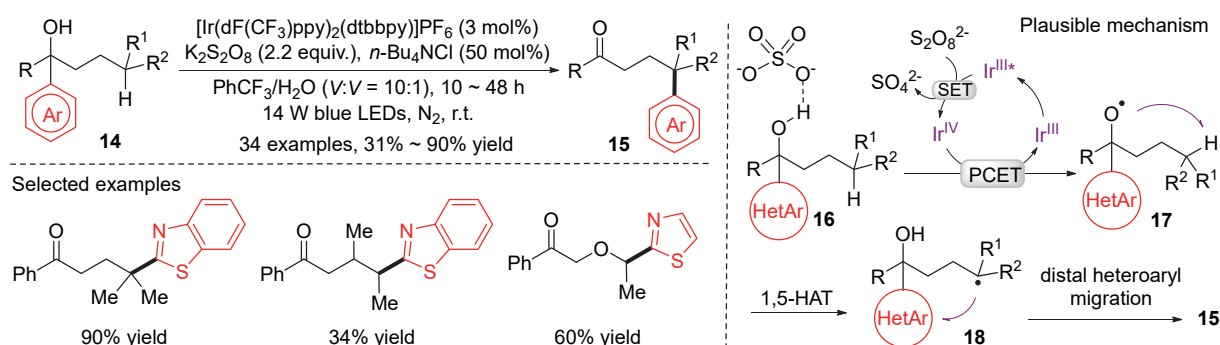
自然界存在大量氧化还原反应, 如光合作用和呼吸作用, 电子的转移经常伴随着质子的同步迁移, 这种现象称为质子耦合电子转移(PCET). 2018 年, 朱晨课题组^[17]通过杂芳基的分子内迁移, 实现了醇远程 C(sp³)—H 键的杂芳基化反应 (Scheme 6). 作者通过循环伏安实验比较叔醇 ($E_{1/2}^{\text{ox}} = +2.06 \text{ V vs SCE in CH}_3\text{CN}$) 与 Ir^{IV} ($E_{1/2}^{\text{IV/III}} = 1.69 \text{ V vs SCE in CH}_3\text{CN}$) 的氧化电势, 推测烷氧自由基的生成可能是在 Ir^{IV} 配合物存在下通过 PCET 过程产生的. 为了使反应顺利进行, 四丁基氯化铵(*n*-Bu₄NCl)是必不可少的.

随后, 朱晨课题组^[18]又通过氰基的分子内迁移, 实

现了醇远程 C(sp³)—H 键的氰基化反应 (Scheme 7). 该反应中作者认为烷氧自由基 **22** 的生成是通过 PCET 过程产生的. 而且 PCET 过程还可能同时参与光敏剂 Ir^{III}/Ir^{III*}/Ir^{IV} 的催化循环 (path a) 和过硫酸盐介导的链式反应 (path b). 另外, 醇与共轭碱硫酸盐的相互作用也可能会降低 O—H 键的氧化能垒, 并通过 PCET 形成烷氧自由基.

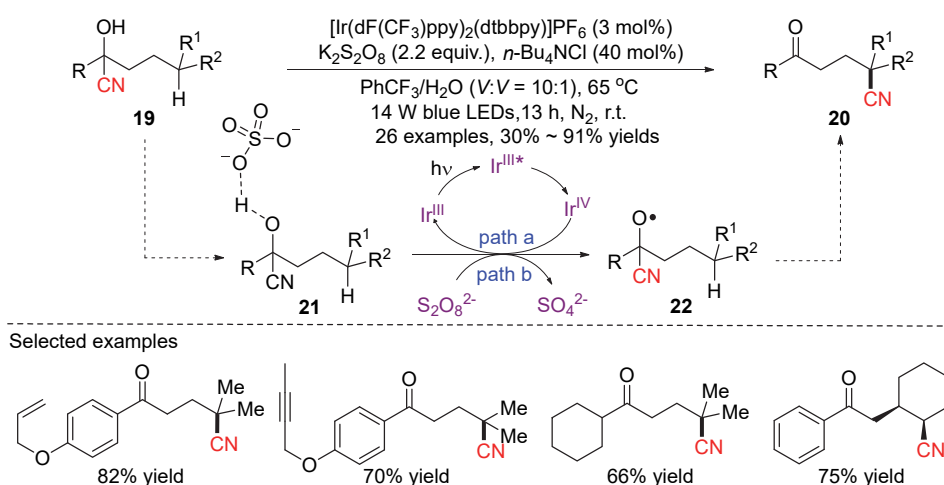
3 过渡金属催化生成烷氧自由基

在过渡金属催化脂肪醇生成烷氧自由基的方法中, 主要采用催化量的银盐与化学计量的氧化剂结合, 实现脂肪醇的单电子氧化, 获得烷氧自由基. 该策略成功的关键是银的循环再生, 即当配体与醇底物发生交换时, 银再被氧化成活性形式, 因此该类反应一般需要使用化学计量的氧化剂. 该方式是先激发或氧化催化剂, 然后再由激发或氧化的催化剂与底物作用. 与 LMCT 不同的是, LMCT 是激发配合物本身, 使氧化仅发生在瞬态配位的官能团部位. 因此, 它们采用两种截然不同的反应机制.



图式 6 可见光诱导醇远程 C(sp³)—H 键的芳基化反应

Scheme 6 Visible-light-induced remote C(sp³)—H arylation of alcohols



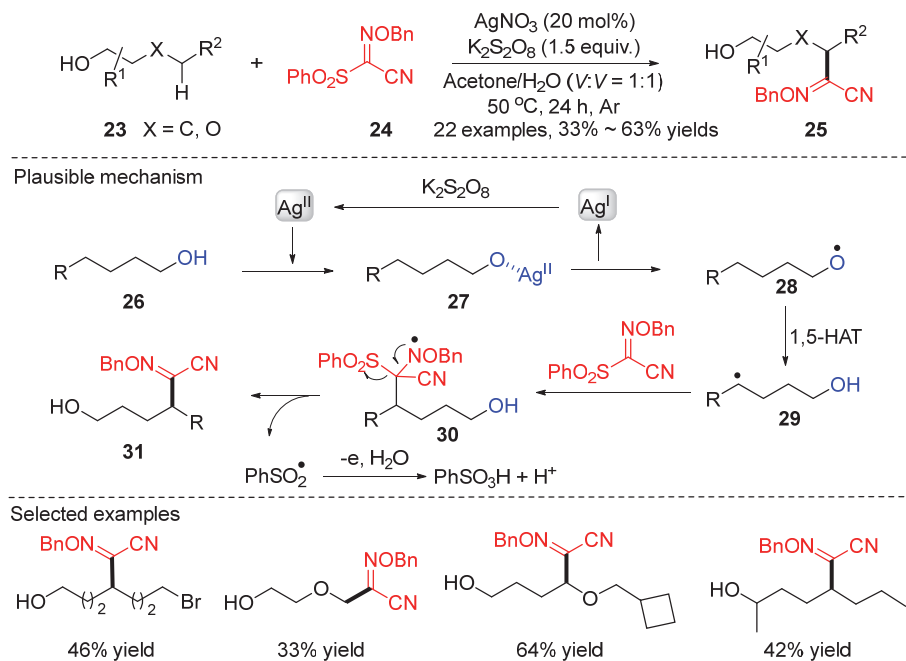
图式 7 可见光诱导醇远程 C(sp³)—H 键的氰基化反应

Scheme 7 Visible-light-induced remote C(sp³)—H cyanation of alcohols

2018 年, 焦宁课题组^[19]以磺酰基试剂 **24** 为官能团化试剂, 在 AgNO_3 的催化下实现了脂肪醇 δ -位 C—C 键的快速构建(Scheme 5). 该反应条件简单温和, 原子经济且易于操作, 适用于各种伯、仲烷醇. 机理研究表明, 该反应经历了烷氧基自由基介导的 1,5-HAT 过程. 首先, Ag^{I} 被氧化为 Ag^{II} . 然后, 由醇 **26** 与 Ag^{II} 配位生成中间体 **27**, **27** 通过均裂生成烷氧基自由基 **28**, 并再生 Ag^{I} .

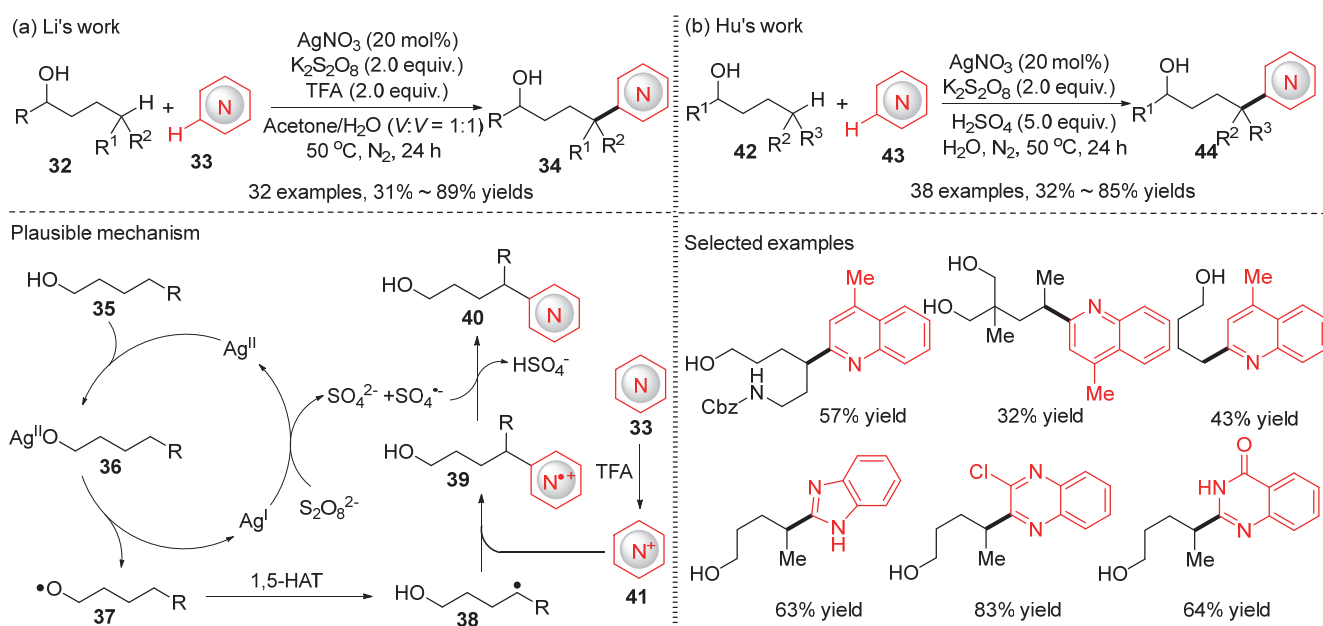
随后, **28** 经 1,5-HAT 生成碳自由基 **29**. 接着 **29** 被磺酰基试剂 **24** 捕获生成自由基中间体 **30**. 最后, **30** 通过裂解生成 δ 位官能团化的烷醇 **31**, 而随之生成的磺酰基自由基则转化为了苯磺酸^[20].

2021 年, 李坚军课题组^[21]在银的催化下实现了醇 δ -位的杂芳基化反应(Scheme 9, a). 在 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 的氧化下, 一价 AgNO_3 被氧化为二价 Ag^{II} , Ag^{II} 与醇配位生成中间



图式 8 银催化下醇 δ -位选择性 C—C 键的构建

Scheme 8 Silver-catalyzed δ -selective C—C bond formation of alkanols



图式 9 银催化下醇 δ 位选择性 C(sp³)—H 键的杂芳基化反应

Scheme 9 Ag-catalyzed δ -regioselective heteroarylation of alcohols

体 **36**. 然后, **36** 中的 $\text{Ag}^{\text{II}}-\text{O}$ 键被激活均裂, 生成烷氧自由基 **37**, 并再生 Ag^{I} . 接着, 经 1,5-HAT 生成的碳自由基 **38** 被质子化的氮芳杂盐 **41** 捕获, 生成自由基阳离子 **39**. 随后, 硫酸盐自由基阴离子从 **39** 中得到一个氢原子, 生成一系列杂芳基化产物 **34**. 胡鹏课题组^[22]也报道了醇 δ -位的杂芳基化反应(Scheme 9, b). 这两个反应条件类似, 且都具有条件简单、温和、官能团耐受性良好及底物适用范围广的优点.

2022 年, 徐征豹和申亮团队^[23]报道了醇 δ -位非活化 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键与醌/色酮的脱氢偶联反应(Scheme 10). 烷氧自由基 **47** 是由 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 提取醇 **45** 的羟基氢生成. **47** 经 1,5-HAT 生成碳自由基中间体 **48**. 然后 **48** 被醌 **49** 捕获生成中间体 **50**. **50** 被 SO_4^{2-} 去质子化生成自由基阴离子中间体 **51**. 最后, **51** 被 Ag^{II} 氧化生成目标产物 **52**. 此外, 醌的产物可以通过后期转化生成各种具有生物活性的分子和药物, 显示出该方法的实际应用价值.

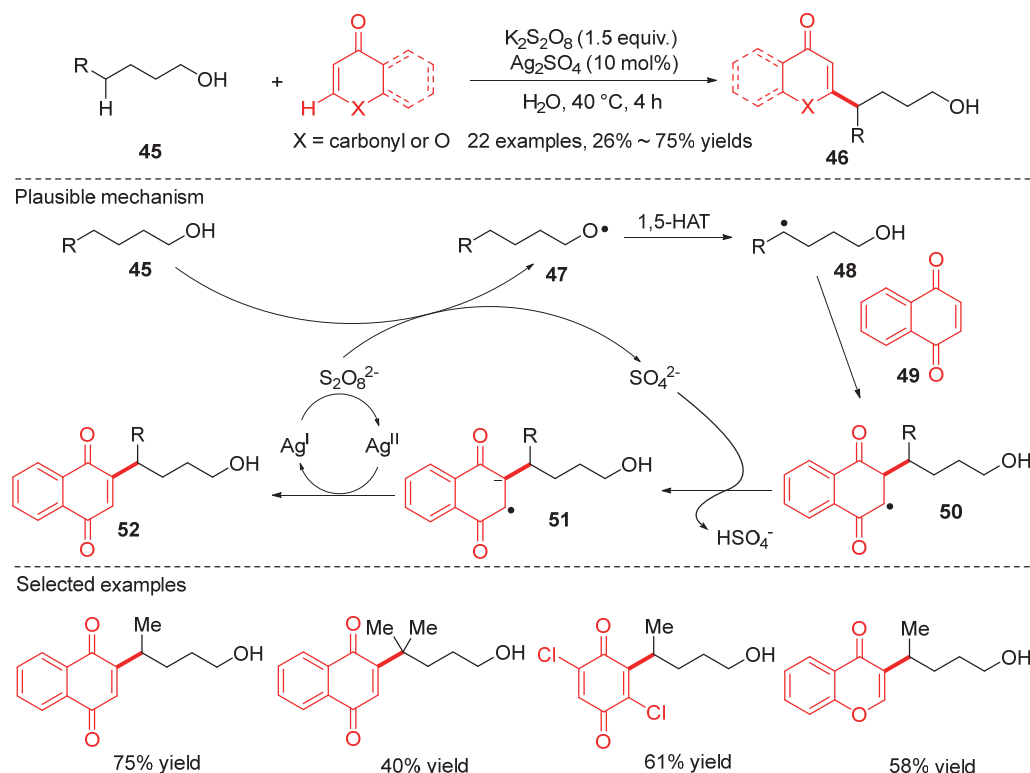
4 O—X 键均裂生成烷氧自由基

4.1 O—N 键均裂生成烷氧自由基

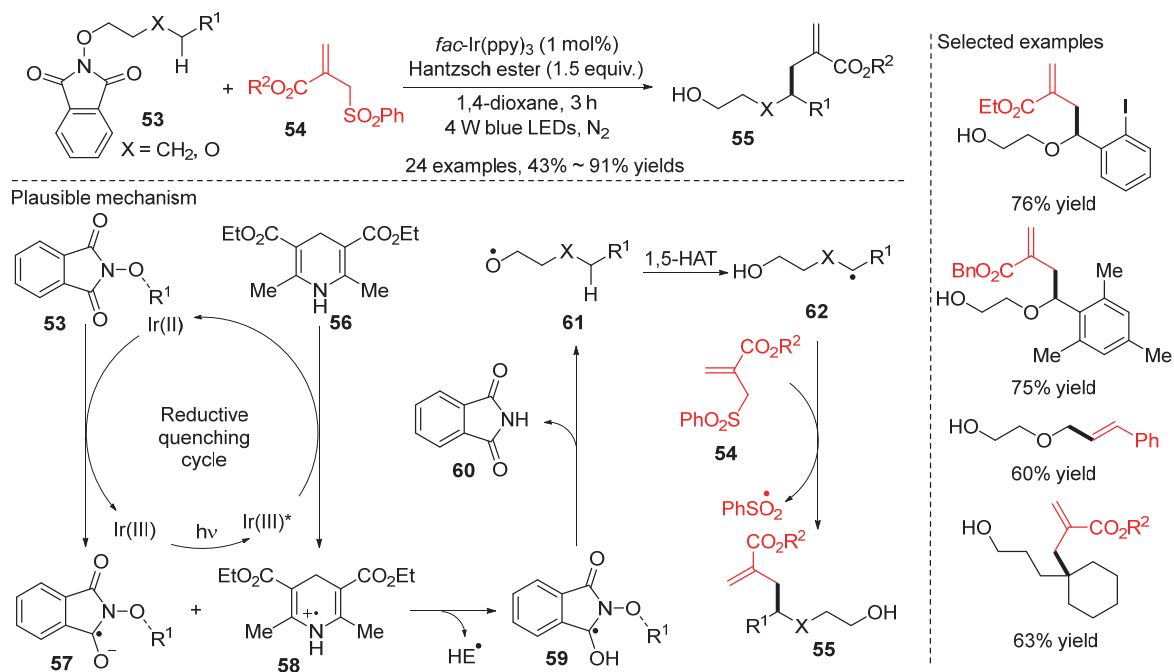
N-烷氧基邻苯二甲酰亚胺一直被用作稳定的烷氧自由基前体. 2016 年, 陈以昀课题组^[24]以 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺 **53** 为烷氧自由基前体, 通过可见光诱导的一系列转换发生了 $\text{N}-\text{O}$ 键断裂, 生成烷氧自由基,

实现了醇远程 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键的烯丙基化反应(Scheme 11). 首先, 汉斯酯将激发态光敏剂三价铱($\text{Ir}^{\text{III}*}$)还原为二价铱(Ir^{II}), 然后 Ir^{II} 通过单电子转移(SET)还原 **53** 生成自由基阴离子 **57**, 该阴离子进一步被汉斯酯自由基阳离子 **58** 质子化, 以促进 $\text{N}-\text{O}$ 键均裂生成烷氧自由基 **61**. **61** 发生 1,5-HAT 和分子间碳自由基的捕获, 最终以优异的区域选择性和化学选择性生成碳与碳的加成偶联产物 **55**. 在该还原淬灭机制中, 汉斯酯是生成 Ir^{II} 中间体的主要途径, 对反应过程中的电子转移和质子转移都起着关键作用.

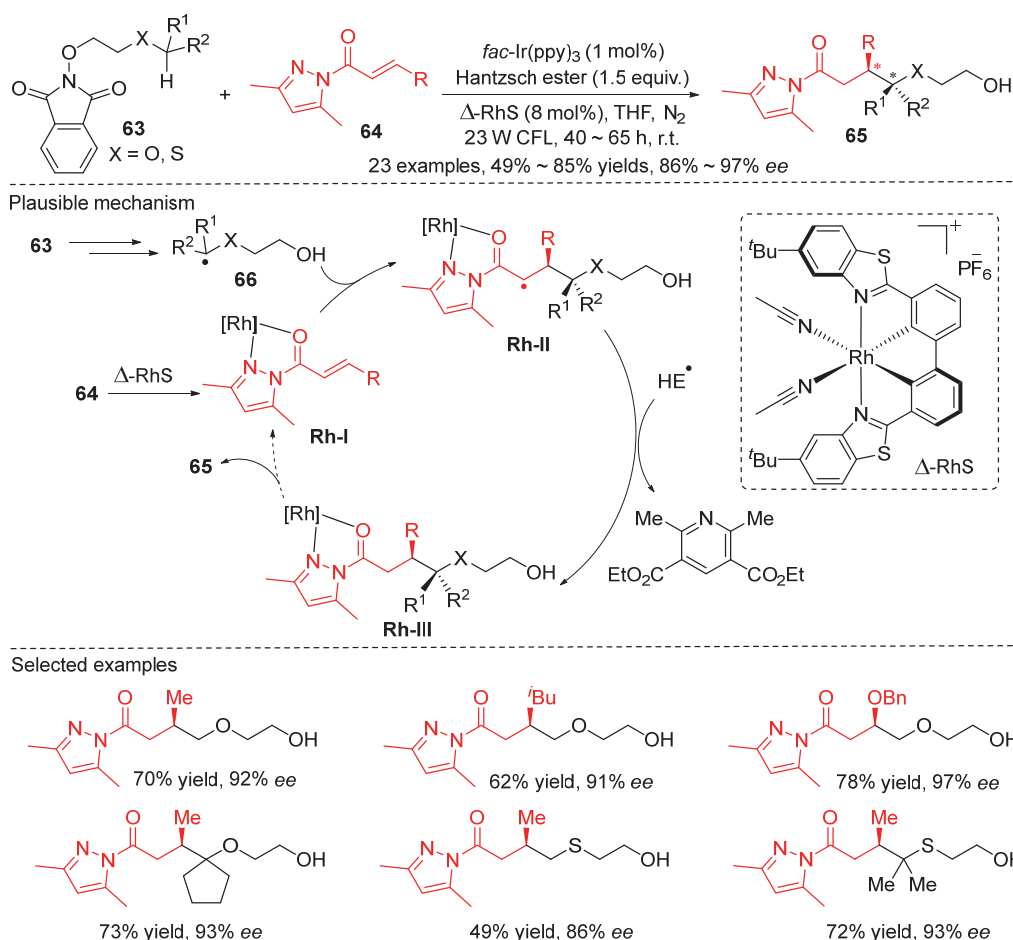
2016 年, Meggers 课题组^[25]报道了可见光条件下醇的选择性不对称烷基化反应(Scheme 12). 该反应是在铱和铈的共同催化下, 以非链式反应过程完成, 烷氧自由基的生成方式与上述 2016 年陈以昀课题组(Scheme 11)报道的相同. 烷氧自由基生成后, 通过 1,5-HAT 易位生成碳自由基 **66**, **66** 与铈配合物 **Rh-I** 中的 *N*-酰基吡唑加成, 得到 α -羰基碳自由基 **Rh-II**, 然后 **Rh-II** 从汉斯酯自由基($\cdot\text{HE}$)中攫取氢原子生成 **Rh-III**, 最后 **Rh-III** 与 **64** 通过配体交换, 以较高的 *ee* 值生成含有两个立体中心的烷基化产物 **65**, 同时产生继续参与循环的手性铈配合物 **Rh-I**. 反应中手性配合物 **Rh-I** 的反应活性远比 **64** 高, 能更快地与亲核性碳自由基 **65** 反应, 这也是该反应能实现立体选择性调控的关键.



图式 10 醇远程 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键的脱氢偶联反应
Scheme 10 Remote $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ dehydrogenative coupling reaction of alcohols



图式 11 光诱导远程 C(sp³)-H 键的烯丙基化反应
Scheme 11 Visible-light-induced remote C(sp³)-H allylations of alcohols



图式 12 铱和铑协同催化远程碳氢键的不对称烷基化反应
Scheme 12 Asymmetric alkylation of remote C(sp³)-H enabled by iridium and rhodium dual catalysis

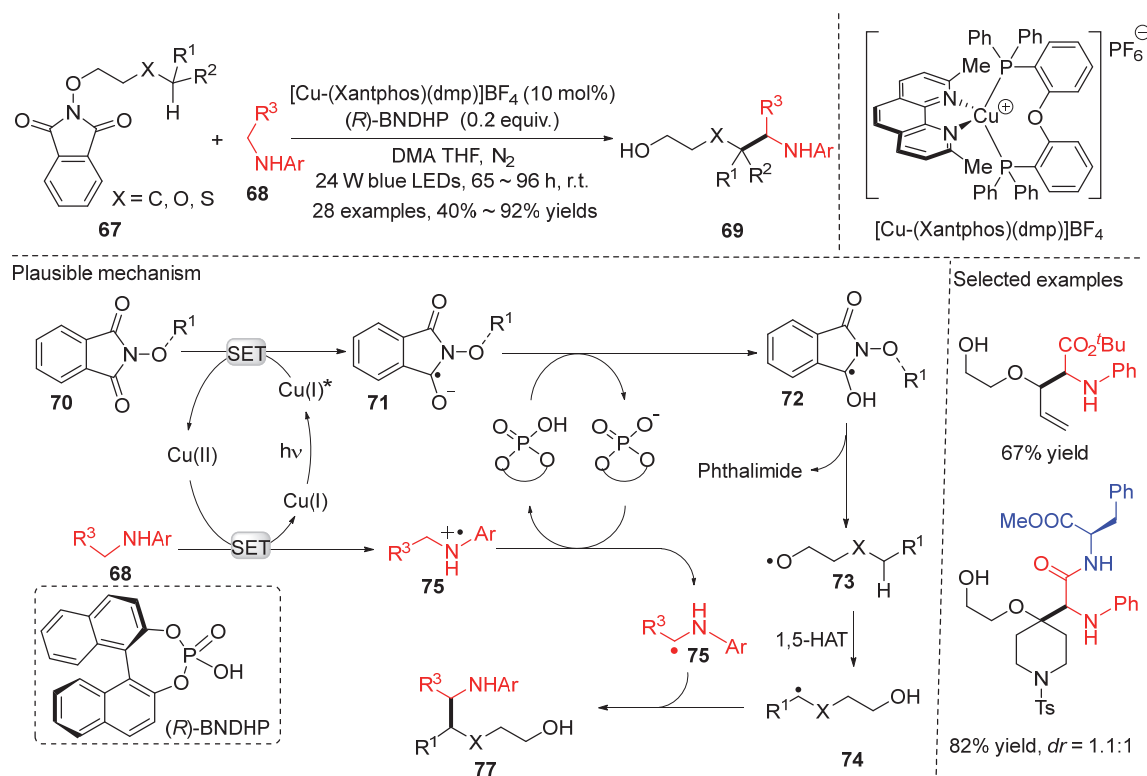
2019 年, 王传勇和段伟良团队^[26]在铜光敏剂的催化下, 以 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺(**67**)为烷氧自由基前体, 实现了醇远程 C(sp³)—H 键烷基化反应(Scheme 13). 首先, 在光的诱导下激发态的光敏剂 Cu^I*通过单电子转移, 将 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺还原为自由基阴离子 **71**, 随后 **71** 被酸性的联萘酚磷酸酯(BNDHP)质子化, 导致 N—O 键均裂生成烷氧自由基 **73**, **73** 经分子内 1,5-HAT 生成碳自由基 **73**. 同时, Cu^{II} 氧化 *N*-芳基甘氨酸酯 **68** 生成氨基自由基阳离子 **75**, 并再生继续参与循环的 Cu^I. **75** 去质子化生成 α -氨基碳中心自由基 **76**. 最后, **74** 和 **85** 通过碳自由基与碳自由基的交叉偶联生成各种含氨基酸的产物 **77**.

2019 年, 刘国生课题组^[27]报道了氧自由基介导的远程 C(sp³)—H 键的不对称氧基化反应(Scheme 14, a). 该反应由可见光与一价铜共同催化完成, 烷氧自由基前体同样为 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺(**78**). **78** 在激发态光敏剂 Ir(III)* 的单电子还原下形成烷氧自由基后, 会经分子内 1,5-HAT 产生碳自由基, 碳自由基被铜配合物快速捕获, 高选择性地实现远程 C—H 键的不对称氧基化. 2023 年, 该课题组^[28]同样利用光氧化还原催化与铜催化相结合的策略, 实现了分子内丙炔 C—H 键的不对称氧基化反应(Scheme 14, b). 其中丙炔自由基是通过烷氧自由基介导的分子内 1,5-HAT 过程形成, 并通过荧光

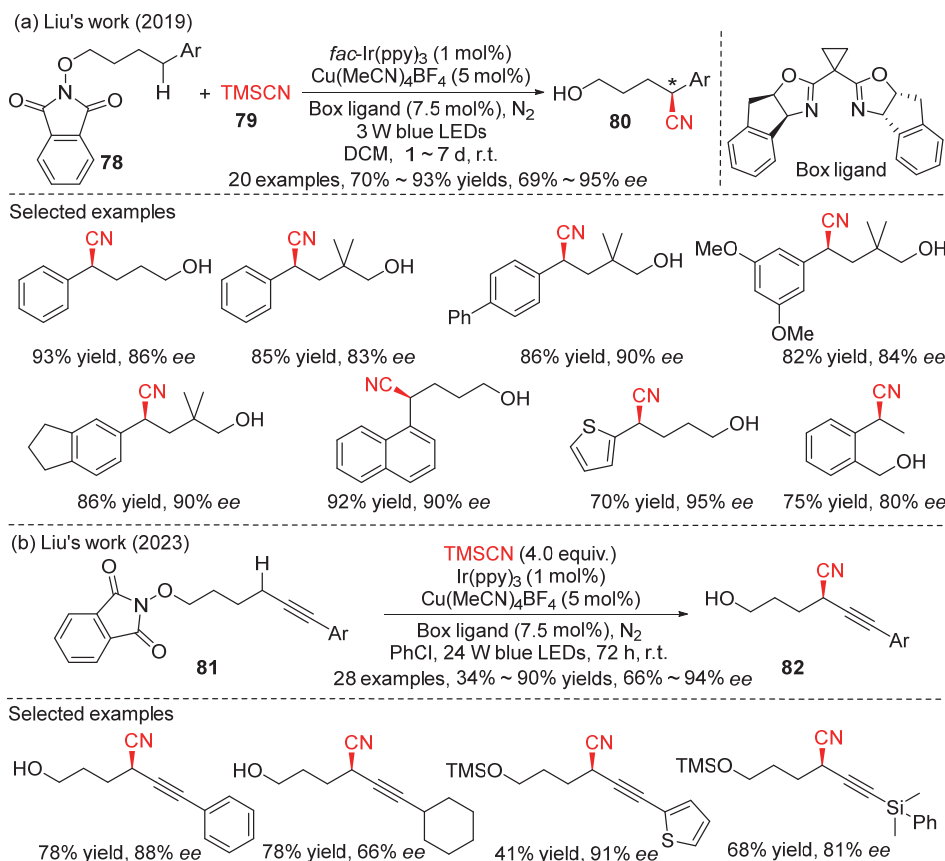
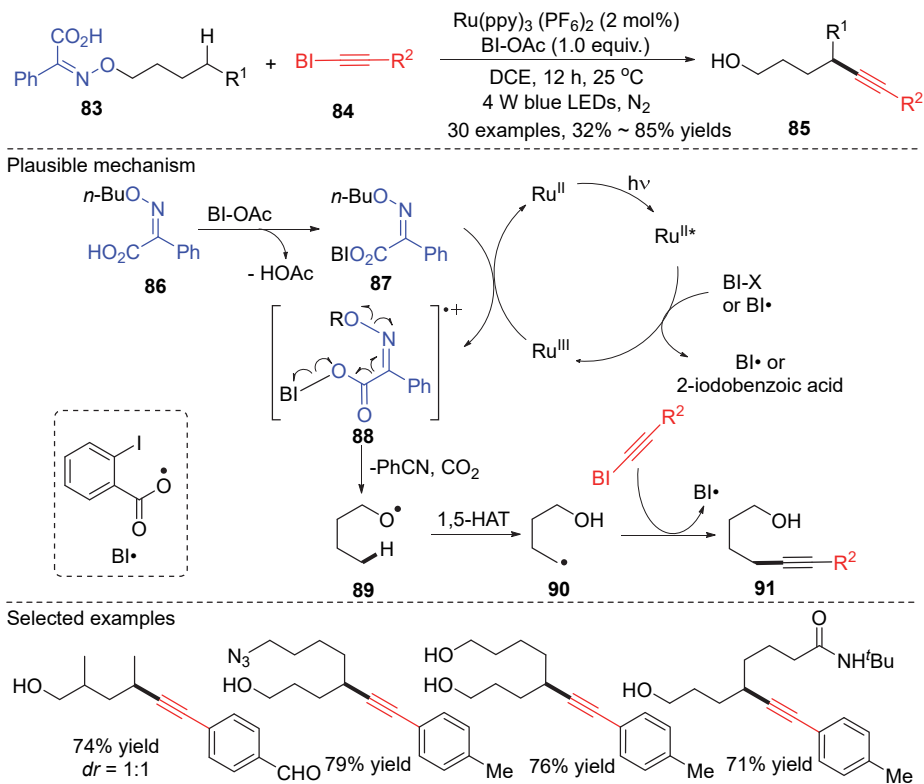
猝灭实验证明该反应是由激发态光敏剂的氧化猝灭引起.

脲醚类化合物同样可以用作烷氧自由基前体. 2022 年, 陈以昀课题组^[29]发展了新型的烷氧自由基前体 *N*-烷氧基苯基亚胺羧酸(**83**), 并在双高价碘试剂 BI-OAc 与 BI-炔的组合下, 通过可见光照射实现了烷氧自由基 1,5-氢迁移的炔基化反应, 获得产物 **85**, 且胺基、叠氮及游离羟基等敏感基团均可兼容该反应(Scheme 15). 作者设计的酮酸衍生结构的烷氧自由基前体苯基亚胺羧酸(IPA)与环状高价碘试剂 BI-OAc 发生配体交换得到络合物 **87**. 同时, 光敏剂 Ru^{II} 经蓝光照射激发到激发态 Ru^{II}*, 然后 Ru^{II}* 被高价碘中间体 BI-X (BI-OAc 或 BI-IPA-OⁿBu) 淬灭得到 Ru^{III}. 此后, Ru^{III} 单电子氧化 **87** 发生脱羧脱脲, 进而断裂 N—O 键得到烷氧自由基 **89**, 接着发生后续 1,5-HAT 的炔基化反应. 在 ¹H NMR 谱中, 作者可以观察到高价碘-亚胺羧酸络合物 **87** 的存在. 该络合物相较于羧酸前体, 具有显著降低的氧化电势, 这使其易被氧化态的光催化剂所氧化, 发生后续的脱羧脱脲反应. 结合荧光淬灭实验和对该络合物的单电子还原与氧化验证可知, 自由基的生成主要为络合物的氧化途径.

2020 年, 余金权课题组^[30]受脱羧产生氮自由基前体^[31]的启发, 设计了含有脲酸结构的底物 **92** 作为烷氧



图式 13 光诱导醇远程 C(sp³)—H 键的官能团化
Scheme 13 Visible-light-induced remote C(sp³)—H functionalization of alcohols

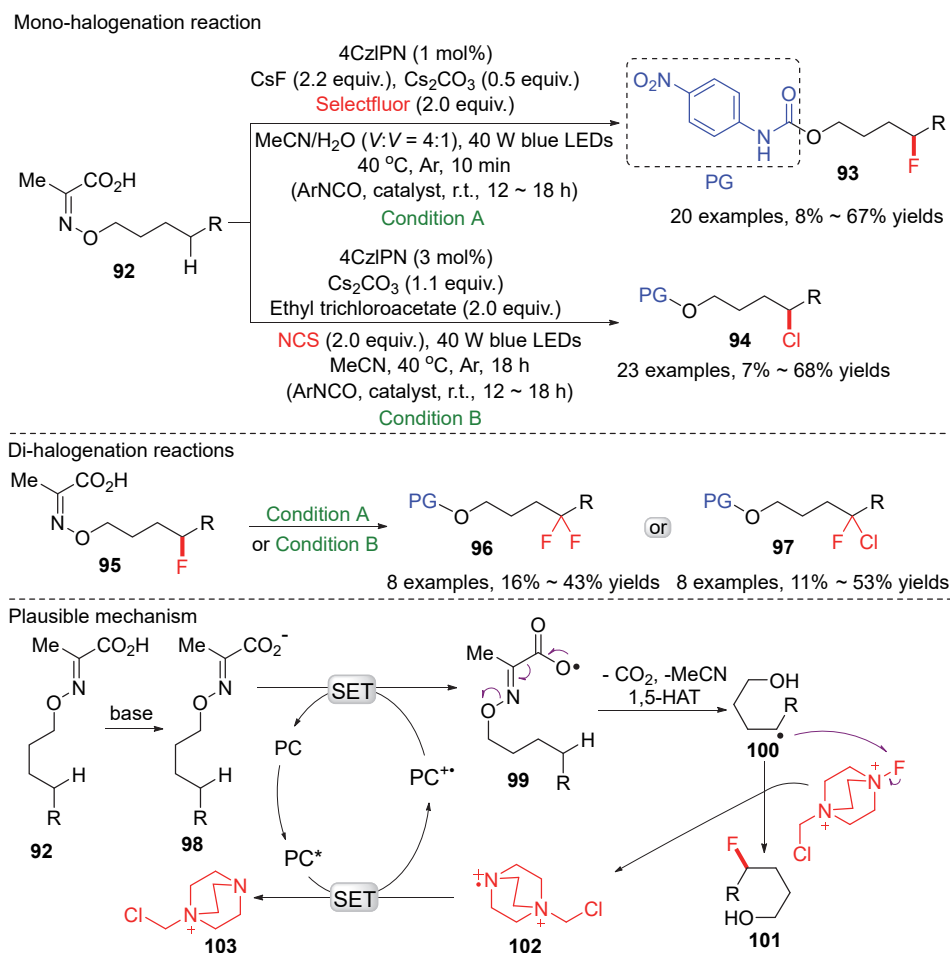
图式 14 光/铜共催化下醇的远程 C(sp³)—H 键不对称氰基化反应Scheme 14 Enantioselective cyanation of remote C(sp³)—H via cooperative photoredox and copper catalysis图式 15 光诱导醇远程 C(sp³)—H 键的炔基化反应Scheme 15 Visible-light-induced remote C(sp³)—H alkylation reaction of alcohols

基自由基前体, **92** 去质子化后, 会经光敏剂的单电子氧化途径脱羧, 产生二氧化碳、乙腈和能引发 1,5-HAT 的烷氧基自由基, 最终获得醇远程碳氢键的单卤代产物 **93**. 而双卤代产物的获得则是在单卤代产物 **93** 中引入肟基导向基, 得到化合物 **95**, 然后以 **95** 为底物进行二次远程 C(sp³)—H 键的卤化, 最终获得二卤代产物 **96** 与 **97** (Scheme 16). 为了简化纯化步骤, 作者将得到的目标产物衍生化为氨基甲酸酯化合物, 而且碱对该反应至关重要, 其中 CsF 与 Cs₂CO₃ 共同使用时效果最佳.

2022 年, 陈以昀课题组^[32]以新型的、电位可调的烷氧基自由基前体 4-氰基-*N*-烷氧基亚胺苄基氯化物 **104** 和苯乙烯衍生物 **105** 为底物, 在氧化还原中性条件下, 通过选择性 C(sp³)—H 键的 Heck 反应, 构建了一系列易于衍生的 δ -烯醇化合物 (Scheme 17). 首先, **104** 在激发态 Ir(III)* 的单电子还原下生成自由基阴离子, 该自由基阴离子以 1,4-二氰基苯和氯离子的消除为驱动力, 通过分子内断裂生成烷氧基自由基 **107**. 然后, **107** 经 1,5-HAT 生成的 δ -碳自由基 **137** 被二芳基乙烯捕获生成苄基

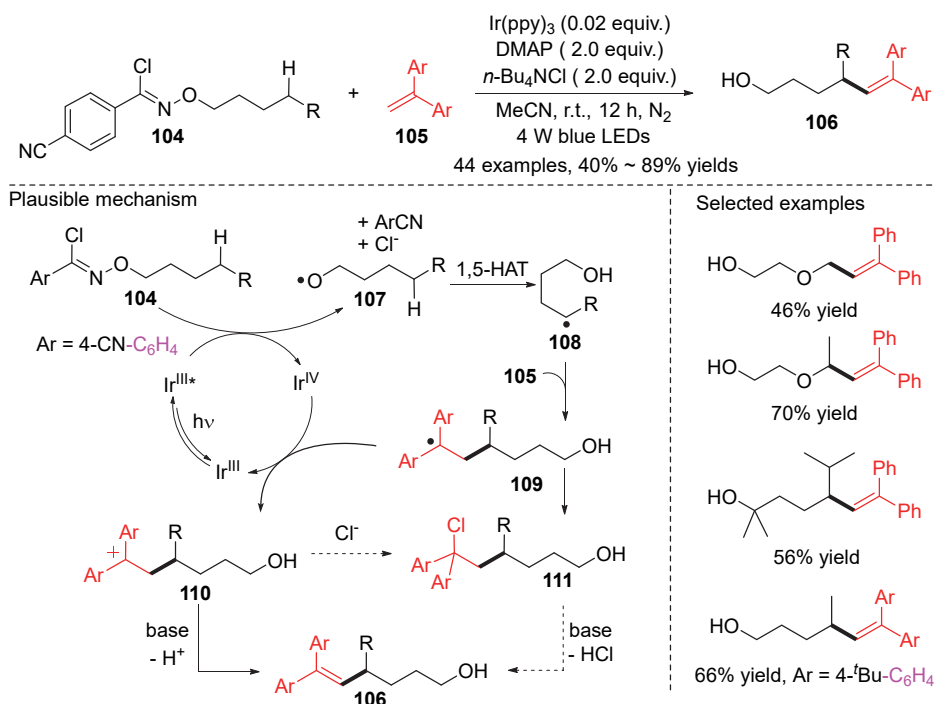
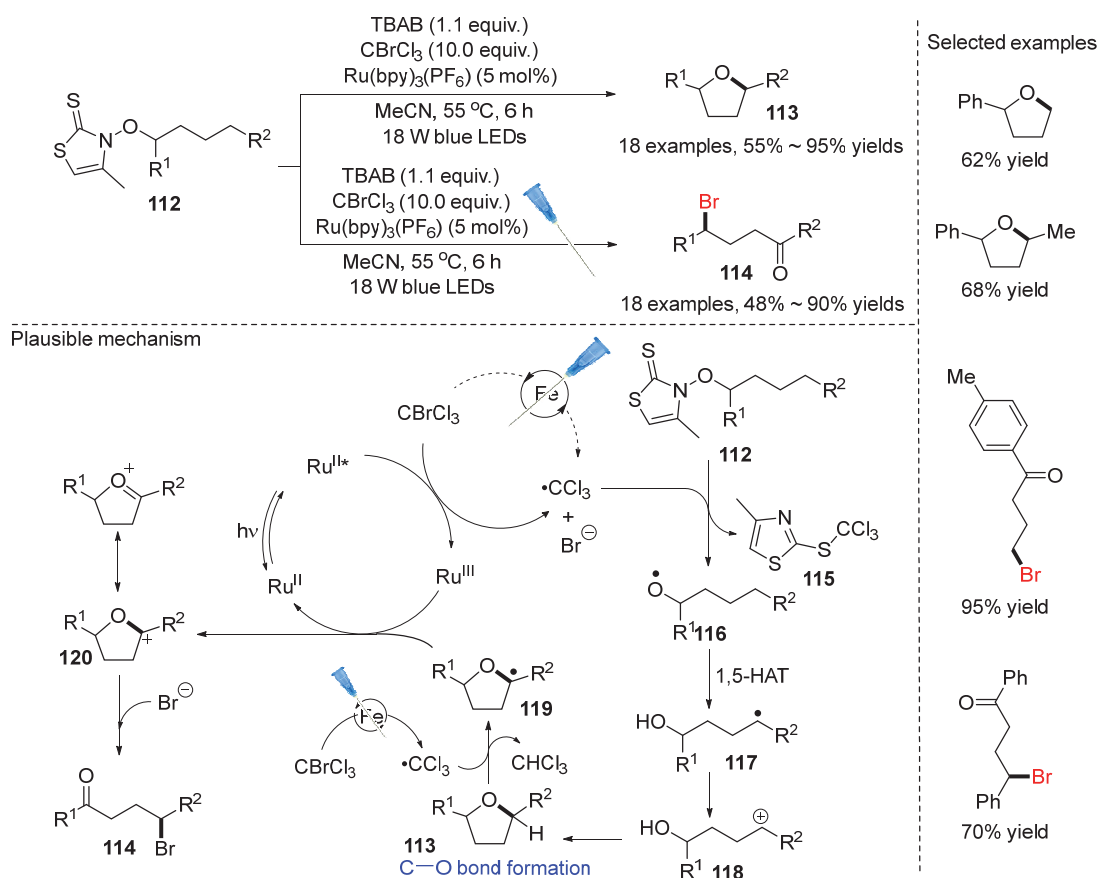
自由基 **109**, **109** 很容易被 Ir(IV) 氧化为碳正离子 **110**, 并再生 Ir(III). 最后在碱的促进下生成醇 δ -C(sp³)—H Heck 型加成产物 **106**. 这种新型的、电位可调的烷氧基自由基前体可能会为惰性 C—H 键构建 C—C 键提供新的方法.

2022 年, Wallentin 和 Ondrejková 课题组^[33]以新型 *N*-烷氧基噻唑硫酮 **112** 为底物, 在光照条件下通过调节铁催化剂与光催化剂的结合, 选择性地实现了环醚 **113** 与溴酮 **114** 的合成 (Scheme 18). 该反应所用的铁催化剂是一枚针, 与各种三价铁配合物相比, 通过针的缓慢腐蚀来添加铁, 反应效果更好. 该反应首先经激发态光敏剂 Ru^{II}* 还原 CBrCl₃ 得到的 $\cdot\text{CCl}_3$ 自由基加成到硫酮的硫上, 接着 O—N 键均裂得到的烷氧自由基中间体 **116** 经 1,5-HAT 生成苄基碳中心自由基 **117**. 然后, **117** 被 Ru^{III} 进一步氧化为苄基碳正离子 **118**, 并再生 Ru^{II}. 最后, 通过分子内环化形成 C—O 键, 得到一系列四氢呋喃衍生物 **113**. 溴酮 **114** 的生成则是在铁催化剂的促进下, $\cdot\text{CCl}_3$ 自由基通过选择性提取 **113** 中的氢原子生成环自由基中间体 **119**, 接着 **119** 被氧化成相应的环碳正离子 **120**. 最



图式 16 醇 δ -位选择性单卤代与双卤代反应

Scheme 16 δ -Regioselective mono- and dihalogenation of alcohols

图式 17 通过 C(sp³)-H 键的 Heck 反应构建 δ -烯醇Scheme 17 Construction of δ -alkenols through radical C(sp³)-H Heck-type reaction

图式 18 铁与光协同催化

Scheme 18 Concerted catalysis by iron and light

后, 由溴离子引发碳正离子开环生成最终的溴酮 **114**。

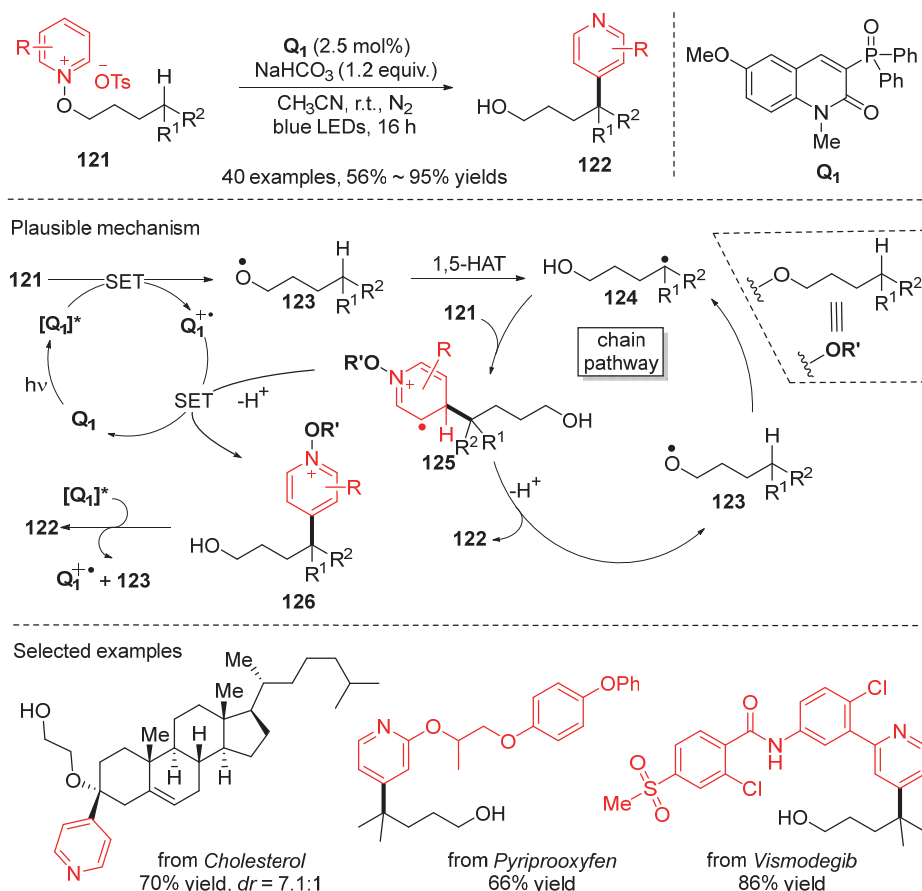
N-烷氧基吡啶盐也可作为烷氧基自由基前体(该前体可由醇的磺酸酯或烷基卤化物与 *N*-氧化吡啶化物经 S_N2 反应获得)。2018 年, Baik 与 Hong 团队^[34]设计了一类 *N*-烷氧基吡啶鎓盐 **121** 作为烷氧基自由基前体和吡啶源, 并利用有机催化光氧化还原策略, 在温和、无过渡金属的条件下实现了远程 $C(sp^3)-H$ 键的选择性吡啶基化 (Scheme 19)。该方法简便高效, 只需一步就能得到 4-杂芳基醇产物, 并且适用于复杂生物活性分子的后期修饰。该反应经历自由基链式反应历程: 首先, 在可见光照射下, 3-磷酸喹啉酮(**Q1**)被激发到激发态(**Q1***), 引发催化循环; 然后, **Q1***单电子还原 *N*-烷氧基吡啶鎓盐 **87**, 并引发 $N-O$ 键裂解释放出吡啶并产生活化的烷氧基自由基 **123**; 经过 1,5-HAT, **123** 转化为亲核性碳自由基 **124**; 接着, **124** 与 **121** 加成, 形成自由基阳离子 **125**; **125** 经历去质子化后生成吡啶阳离子 **126**, **126** 的 $N-O$ 键均裂后形成最终产物和烷氧基自由基 **123**, **123** 继续参与新的反应循环。上述机理由密度泛函理论(DFT)计算得到验证。

2019 年, 祝介平课题组^[35]以 *N*-烷氧基吡啶鎓盐 **127**

为烷氧基自由基前体, 易得的三甲基硅试剂 TMSX (**128**) 为官能团化试剂, 通过光与铜的协同催化, 成功地将叠氮基(N_3)、氰基(CN)和硫氰基(SCN)引入至醇的 δ -位, 实现了醇 δ -位碳氢键的官能团化反应(Scheme 20, a)。其中, 不对称氰基化反应是涉及 1,5-HAT 过程的第一个例子。该反应中激发态 Ir^{III*} 还原 **130** 生成吡啶自由基 **131** 和 Ir^{IV} , Ir^{IV} 在 TMSX 的存在下氧化 Cu^I 盐生成 $Cu^{II}X(OAc)$ 盐, 并再生 Ir^{III} 。同时, **131** 断裂生成的烷氧基自由基 **132** 经 1,5-HAT 生成碳自由基 **133**。最后, 产物 **134** 可能是碳自由基与 $Cu^{II}X(OAc)$ 结合, 再通过还原消除得到(Route a), 也可能是碳自由基被氧化为碳正离子, 再与亲核试剂偶联得到(Route b)。随后, 用同样的策略, 该课题组^[36]又以芳基硼酸和烯基硼酸(**136**)为烷基化试剂, 实现了醇远程芳基化/烯基化反应(Scheme 20, b)。2021 年赵玉芬、唐果团队^[37]用类似的反应策略实现了醇远程硫代磷酸类化合物 **139** 的合成(Scheme 20, c)。

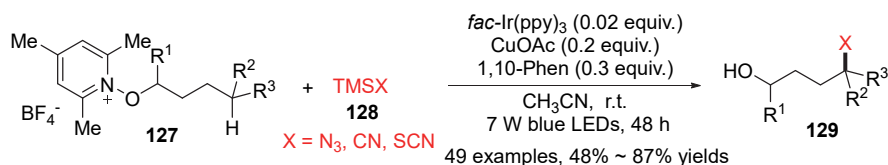
4.2 O—I 键均裂生成烷氧基自由基

高价碘试剂是一种非金属氧化剂, 性能温和, 无毒且对环境友好, 在有机合成中得到了广泛应用。2018 年, 朱晨课题组^[38]以高价碘试剂为氧化剂, 实现了醇远程

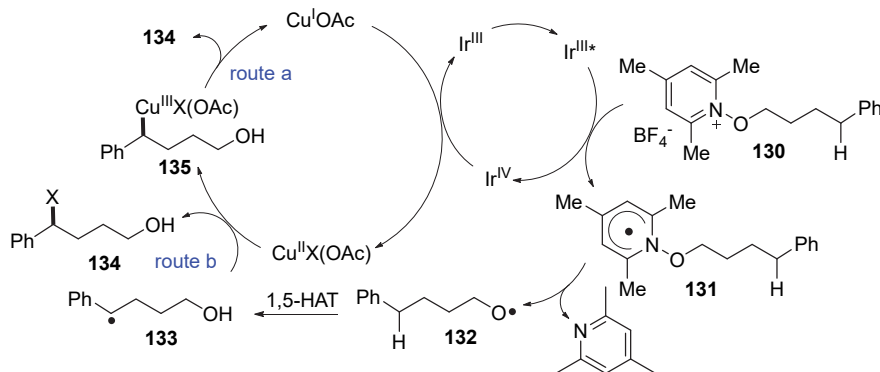


图式 16 可见光诱导醇远程 $C(sp^3)-H$ 键的吡啶化
Scheme 16 Visible-light-induced pyridylation of $C(sp^3)-H$ bonds

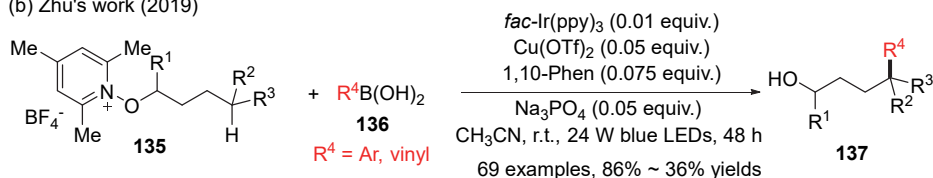
(a) Zhu's work (2019)



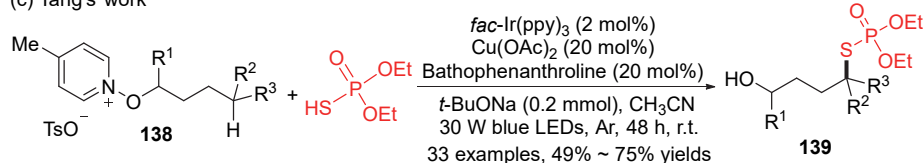
Plausible mechanism



(b) Zhu's work (2019)



(c) Tang's work

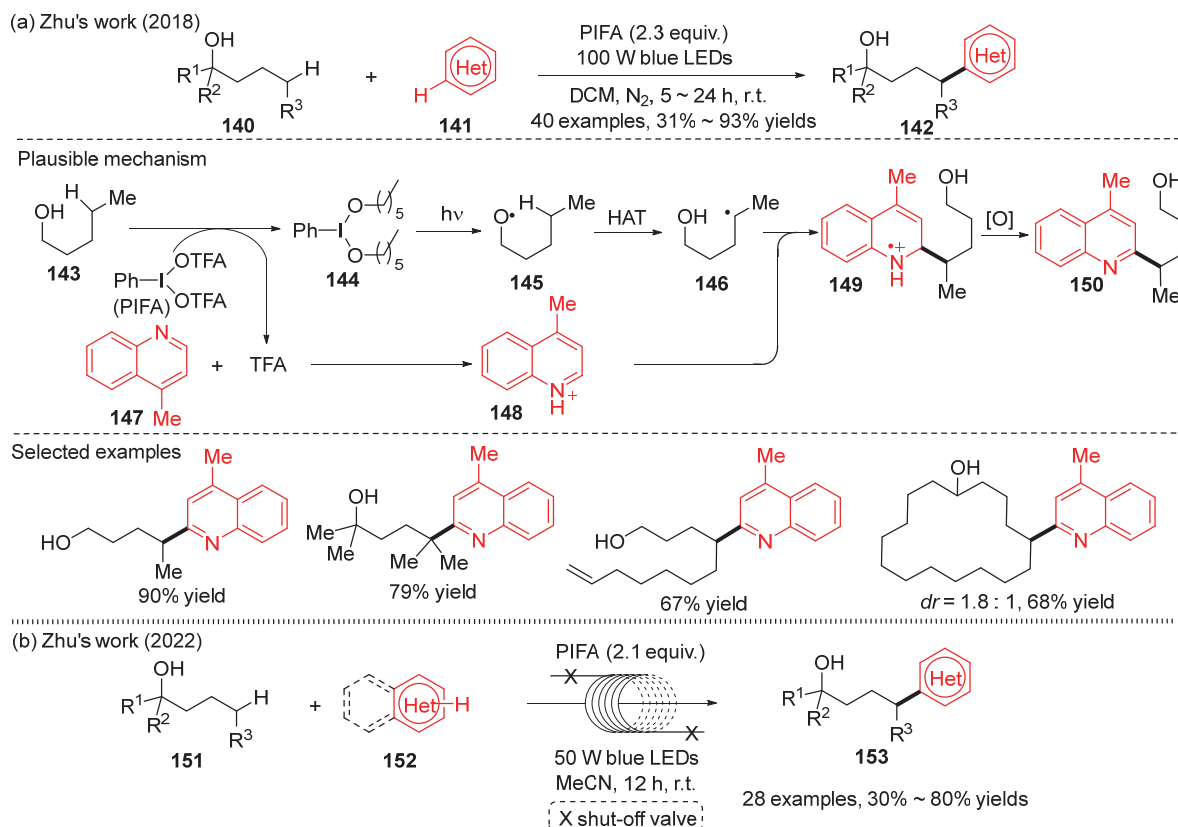
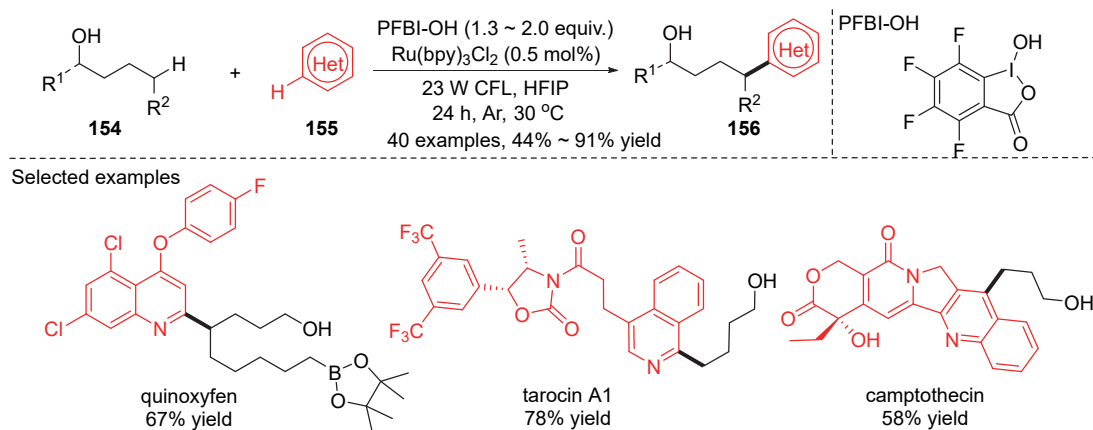
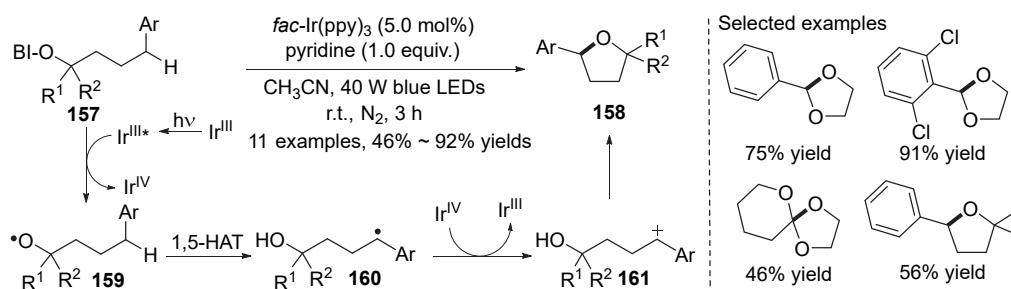
图式 20 可见光催化下醇的 δ 位 C(sp³)-H 键官能团化反应Scheme 20 Visible-light-induced remote C(sp³)-H functionalization of alcohols

C(sp³)-H 键的杂芳基化反应(Scheme 21). 该反应无需再加酸去活化缺电子的芳香氮杂环, 因为反应本身可以生成三氟乙酸(TFA). 反应中双三氟乙氧基碘苯(PIFA)与醇 **143** 原位生成二烷氧基碘苯中间体 **144**, **144** 在可见光照射下均裂 O—I 键生成引发 1,5-HAT 的烷氧基自由基 **145**. 该方案是对经典 Minisci 反应的补充, 由于操作简便和无金属的条件, 可能会在药物合成中得到广泛应用. 2022 年, 朱晨和李亚红团队^[39]又利用流动化学技术, 在 PIFA 作为唯一试剂的条件下生成烷氧自由基, 开发了醇介导的 Minisci 反应的绿色方法, 合成了一系列醇远程 C(sp³)-H 键的杂芳基化产物 **153**. 该反应工艺绿色, 底物范围广, 区域选择性好, 操作简单, 且可以很容易地通过连续流动技术放大, 在药物化学中具有潜在的应用前景.

2019 年, 陈弓课题组^[40]以环状高价碘 PFBI-OH 为

氧化剂, 先后经 PFBI-OH 与醇的原位醇解、SET 还原 I—O 键均裂生成烷氧基中间体、1,5-HAT 以及形成 Minisci 型 C—C 键, 获得了一系列醇的杂芳基化产物 **156** (Scheme 22). PFBI-OH 的高亲电性是反应使用稍微过量的醇实现高效转化的关键.

2020 年, Wallentin 课题组^[40]在可见光的催化下, 以 BI-OR **157** 为底物实现了醇的醚化反应(Scheme 23). 光照下产生的激发态光敏剂 Ir^{III}* ($E_{1/2}^{*III/IV} = -1.73$ V vs SCE in CH₃CN)通过 SET 将 **158** ($E_{1/2}^{\text{red}} = -1.07$ V vs SCE in CH₃CN)还原为烷氧自由基 **159**, **159** 又经 1,5-HAT 获得碳自由基 **160**, 随后 **160** 经 SET 氧化生成碳正离子 **161**, 继续参与循环的 Ir^{III}. 最后, 碳正离子 **161** 经分子内环化获得目标产物四氢呋喃类化合物 **158**. 但是, 烷基取代醇, 如癸醇和 3-环己基丙醇, 由于其自由基和碳正离子的稳定性较低, 不适用于该反应条件.

图式 21 无金属条件下醇远程 C(sp³)—H 键的选择性杂芳基化反应Scheme 21 Metal-free alcohol-directed regioselective heteroarylation of remote C(sp³)—H bonds图式 22 可见光驱动醇远程 C(sp³)—H 键的杂芳基化反应Scheme 22 Visible-light-induced remote C(sp³)—H heteroarylation of alcohols

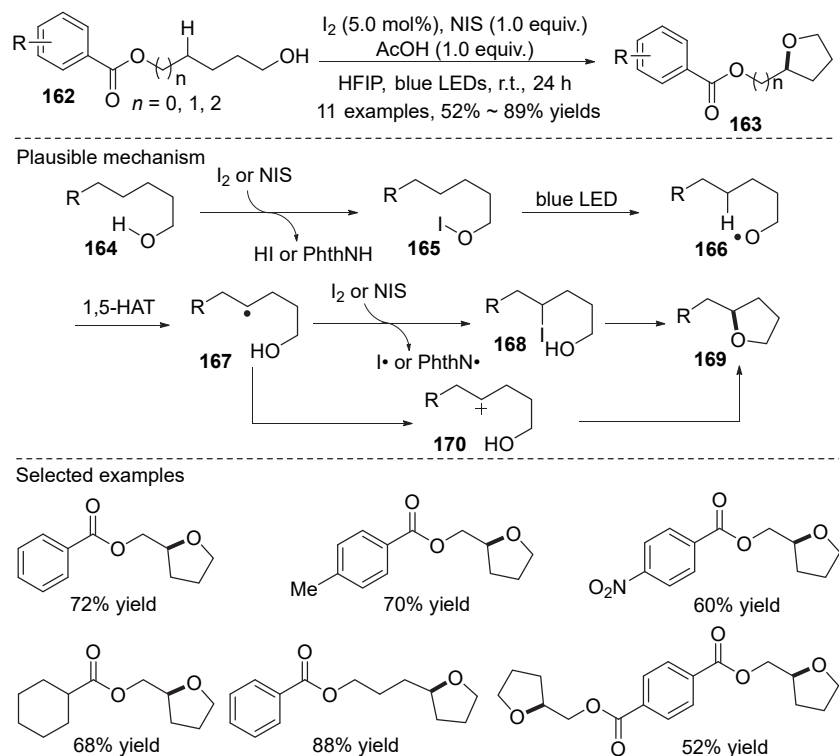
图式 23 可见光催化下醇的醚化反应

Scheme 23 Alcohol etherification enabled by visible-light photoredox catalysis

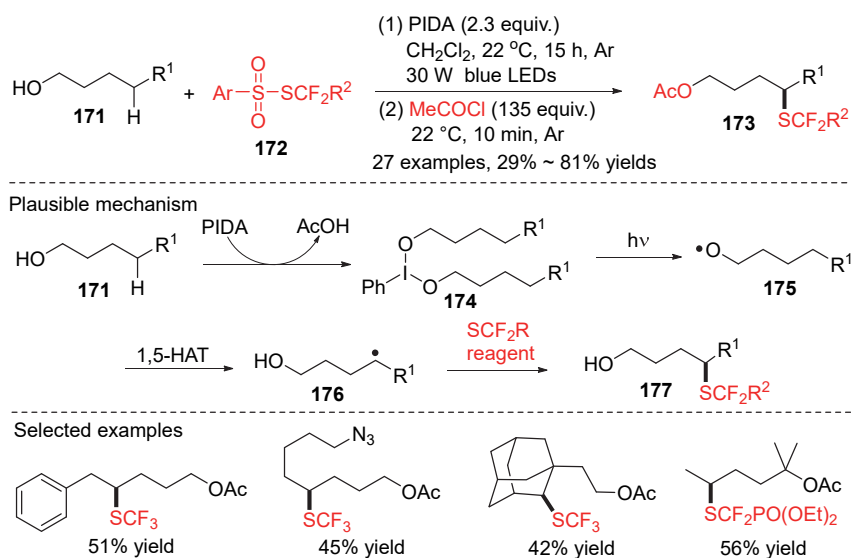
2021年, Hong课题组^[42]在无光催化剂的情况下, 实现了环醚类化合物的合成(Scheme 24). 该反应氧自由基可能是通过原位生成的 O—I 键的均裂而得到, 然后又通过 1,5-HAT 和分子内环化实现 C—O 键的构建. 该方法简单直接, 是合成环醚类化合物的有效策略.

2022年, Tatiana 课题组^[43]在无金属的光催化条件下, 实现了醇 δ -位 C(sp³)—SCF₂R 键的构建(Scheme 25).

为了便于纯化, 作者将得到的醇类化合物与甲酰氯作用, 将其衍生化为甲酸酯化合物. 反应中高价碘试剂醋酸碘苯(PIDA)与醇通过配体交换生成 O—I 键 **174**, **174** 在可见光的照射下均裂生成烷氧自由基 **175**, 烷氧自由基 **175** 经 1,5-HAT 产生的碳自由基 **176** 与 ArSO₂SCF₂R² (**172**, R=H, F, CO₂Et, PO(OEt)₂)试剂反应得到相应的氟代物 **177**.



图式 24 可见光条件下分子内 C—O 键的构建
Scheme 24 Visible light-induced intramolecular C—O bond formation



图式 25 可见光条件下醇远程 C—SCF₂R 键的构建
Scheme 25 Visible light-induced distal construction of a C—SCF₂R bond on alcohols

4.3 O—O 键均裂生成烷氧自由基

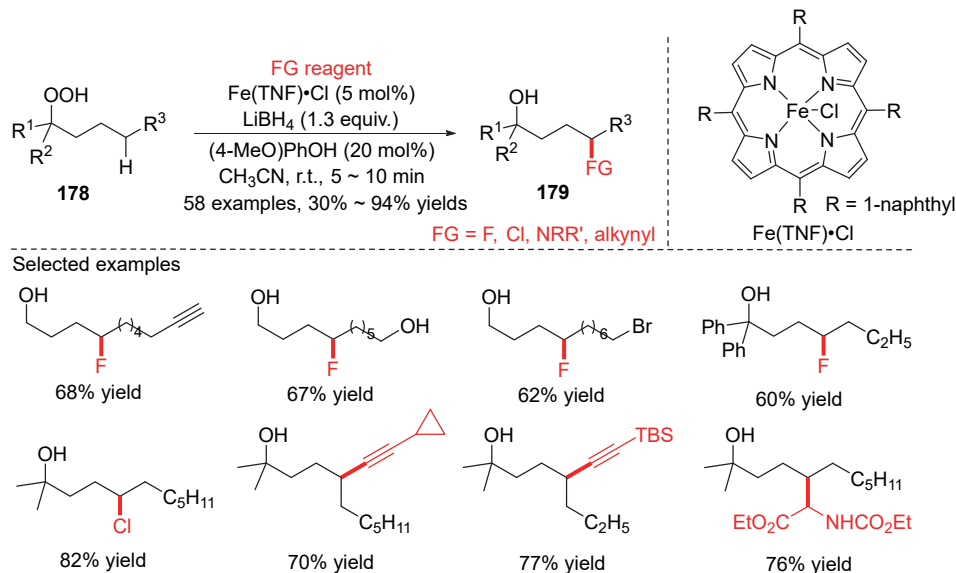
2018 年, 刘磊课题组^[44]在铁的催化下, 以过氧化物 **178** 为氧自由基前体, 实现了非活化亚甲基和甲基 C—H 键的位点选择性氟化、氯化、胺化和烷基化反应 (Scheme 26). 反应快速, 条件简单温和, 官能团耐受性好, 而且烷氧自由基前体伯、仲及叔过氧化物可通过相应的醇与过氧化氢的取代反应制备, 制法简单. 添加剂 4-甲氧基苯酚的加入能有效减少反应副产物的生成.

2019 年, Cook 课题组^[45]报道了铁催化下过氧化物 **180** 的选择性硫醚化反应 (Scheme 27). 受芬顿反应 (Fenton reaction) 中过氧化氢与二价铁离子反应会有羟基自由基($\bullet\text{OH}$)生成的启发, 作者首先以对称的过氧化物 ROOR 为底物, 在二价铁 $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ 的催化下成功获得了烷氧自由基($\bullet\text{OR}$), 接着经分子内 1,5-HAT、碳自由基捕获及 C—H 键的硫醚化, 获得目标产物 **182**. 而非对

称结构的过氧化物为底物(如 MeOOR)时, 发现 O—O 键断裂后, 并不倾向生成 $\bullet\text{OR}$. 对此作者通过用各种取代基来替换甲基(Me), 最终确定当以三异丙基氯硅烷 (TIPS) 作为取代基时, 可使 TIPSO—OR 键的断裂更倾向于生成 $\bullet\text{OR}$.

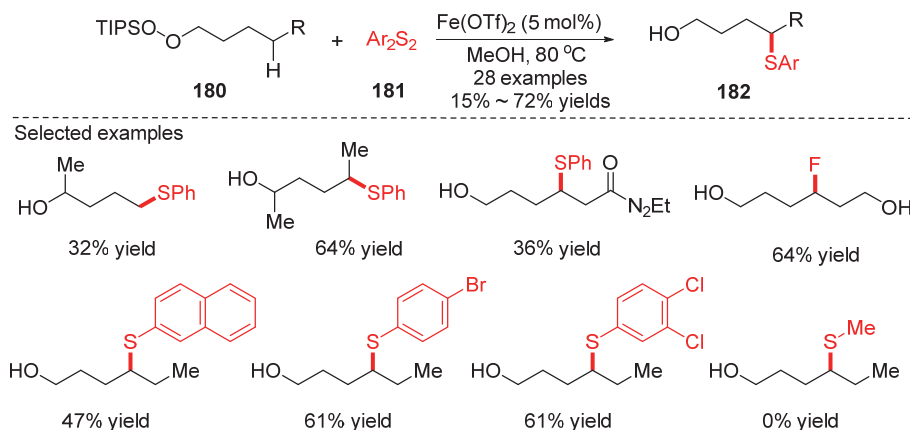
5 结论与展望

综上所述, 基于烷氧自由基分子内 1,5-HAT 的反应策略为 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的选择性官能团化提供了新的平台和非常有效的方法. 近年来随着光氧化还原催化、过渡金属催化以及新型烷氧自由基前体的发展, 这一策略的合成意义也越来越突出. 目前已发展出了很多简单的、在温和条件下产生烷氧自由基的方法, 这些方法为官能团的引入和串联反应的设计带来了极大的便利. 通过自由基捕获剂和反应条件的选择, 可以实现醇远程



图式 26 醇远程 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的多官能团化反应

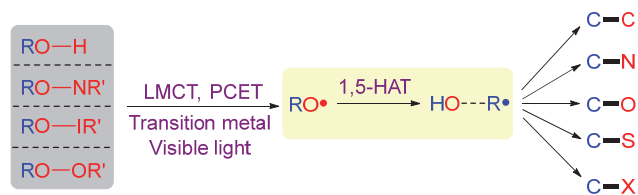
Scheme 26 Remote $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ multi-functionalization of alcohols



图式 27 芬顿反应引发的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键硫醚化反应

Scheme 27 Fenton-inspired $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ thioetherification reaction

C—C 键、C—N 键、C—O 键、C—S 键等各种不同化学键的构建(Scheme 28).



图式 28 烷氧自由基引发的远程官能团化

Scheme 28 Alkoxy radicals-mediated remote functionalization

尽管这些年烷氧自由基引发的远程 C(sp³)—H 键官能团化反应已经取得了前所未有的发展, 但这一领域仍存在许多挑战. (1)从自由基前体或脂肪醇生成烷氧自由基是反应进行的核心, 但催化脂肪醇直接转化为烷氧自由基的方法仍处于起步阶段, 还未得到充分研究. (2)缺乏烷氧自由基介导 1,5-HAT 实现远程 C(sp³)—H 键不对称官能团化的方法. (3)该策略在生物活性分子构建和活性药物结构修饰方面的应用还有待进一步发展. 针对这些问题, 我们相信随着烷氧基自由基化学与可见光催化、过渡金属催化及路易斯酸催化等的协同发展、交叉融合, 这些领域都可以取得进一步发展.

References

- [1] Galeotti, M.; Salamone, M.; Bietti, M. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2171.
- [2] Huang, X.; Groves, J. T. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 185.
- [3] (a) Jia, K.-F.; Chen, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6105.
(b) Sarkar, S.; Cheung, K. P. S.; Gevorgyan, V. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12974.
(c) Li, W.-D.; Xia, J.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4375 (in Chinese).
(李文多, 夏纪宝, 有机化学, **2020**, *40*, 4375.)
(d) Wu, X.-X.; Zhu, C. *Trends Chem.* **2022**, *4*, 580.
(e) Zhang, W.-M.; Feng, K.-W.; Hu, R.-G.; Guo, Y.-J.; Li, Y. *Chem* **2023**, *9*, 430.
- [4] (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2640.
(b) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
(c) Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M.; Smith, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1159.
- [5] (a) Čeković, Ž. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8073.
(b) Chiba, S.; Chen, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4051.
(c) Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synthesis* **2018**, *50*, 1569.
- [6] Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 25.
- [7] (a) Heusler, K.; Kalvoda, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1964**, *3*, 525.
(b) Kalvoda, J.; Heusler, K. *Synthesis* **1971**, 501.
- [8] (a) Walling, C.; Bristol, D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3514.
(b) Walling, C.; Clark, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4530.
(c) Martin, A.; Salazar, J. A.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999.
(d) Martin, A.; Perez-Martin, I.; Suarez, E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2027.
- [9] (a) Cekovic, Z.; Dimitrijevic, L.; Djokic, G.; Srnic, T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2021.
(b) Cekovic, Z.; Cveticovic, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3791.
(c) Too, P. C.; Tnay, Y. L.; Chiba, S. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1217.
- [10] Wu, X.-X.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9747.
- [11] Tsui, E.; Wang, H.-J.; Knowles, R.-R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11124.
- [12] Guo, W.-S.; Wang, Q.; Zhu, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7359.
- [13] Chang, L.; An, Q.; Duan, L.-F.; Feng, K.-X.; Zuo, Z.-W. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2429.
- [14] Hu, A.-H.; Guo, J.-J.; Pan, H.; Tang, H.-M.; Gao, Z.-B.; Zuo, Z.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1612.
- [15] Xiong, N.; Li, Y.; Zeng, R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8968.
- [16] Jue, Z.-F.; Huang, Y.-H.; Qian, J.-H.; Hu, P. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202201241.
- [17] Wu, X.-X.; Wang, M.-Y.; Huan, L.-T.; Wang, D.-P.; Wang, J.-W.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1640.
- [18] Wang, M.; Huan, L.-T.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 821.
- [19] Zhu, Y.-C.; Huang, K.-M.; Pan, J.; Qiu, X.; Luo, X.; Qin, Q.-X.; Wei, J.-L.; Wen, X.-J.; Zhang, L.-Z.; Jiao, N. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 2625.
- [20] Cao, Zhu.; Ji, M.-S.; Wang, X.-X.; Wu, X.-X.; Li, Y.-H.; Zhu, C. *Green Chem.* **2022**, *24*, 4498.
- [21] Zhou, J.-D.; Cheng, C.; Lin, Z.-H.; Ren, Q.-L.; Xu, N.; Lin, J.-F.; Qin, Y.-M.; Li, J.-J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 101.
- [22] Wang, M.; Yin, C.-Z.; Hu, P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 722.
- [23] Xu, Z.-B.; Gao, Y.-M.; Wang, S.-S.; Zhang, Q.-L.; Zhang, L.-Z.; Shen, L. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3461.
- [24] Zhang, J.; Li, Y.; Zhang, F.-Y.; Hu, C.-C.; Chen, Y.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1872.
- [25] Wang, C.-Y.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13495.
- [26] Wang, C.-Y.; Yu, Y.-Y.; Liu, W.-L.; Duan, W.-L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9147.
- [27] Cheng, Z.-M.; Chen, P.-H.; Liu, G.-S. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 856 (in Chinese).
(成志明, 陈品红, 刘国生, 化学学报, **2019**, *77*, 856.)
- [28] Deng, Y.-S.; Lu, R.-H.; Chen, P.-H.; Liu, G.-S. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 4656.
- [29] Liu, Z.-Y.; Pan, Y.; Zou, P.; Huang, H.-C.; Chen, Y.-L.; Chen, Y.-Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5951.
- [30] Herron, A. N.; Liu, D.-X.; Xia, G.-Q.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2766.
- [31] (a) Jiang, H.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1692.
(b) Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12945.
- [32] Fang, D.; Zhang, Y.-D.; Chen, Y.-Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2050.
- [33] Ondrejková, A.; Lindroth, R.; Hilmersson, G.; Wallentin, C.-J. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 10241.
- [34] Kim, I.; Park, B.; Kang, G.; Kim, J.; Jung, H.; Lee, H.; Baik, M. H.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15517.
- [35] Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2139.
- [36] Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J.-P. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 11630.
- [37] Zheng, Z.-P.; Shi, S.-S.; Ma, Q.-R.; Yang, Y.-F.; Liu, Y.; Tang, G.-Y.; Zhao, F. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6845.
- [38] Wu, X.-X.; Zhang, H.; Tang, N.-N.; Wu, Z.; Wang, D.-P.; Ji, M.-S.; Xu, Y.; Wang, M.; Zhu, C. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1.
- [39] Cao, Z.; Ji, M.-S.; Wang, X.-X.; Wu, X.-X.; Li, Y.-H.; Zhu, C. *Green Chem.* **2022**, *24*, 4498.
- [40] Li, G.-X.; Hu, X.-F.; He, G.; Chen, G. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 688.
- [41] Rivero, A.-R.; Fodran, P.; Ondrejková, A.; Wallentin, C.-J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8436.
- [42] Kim, K.; Kim, N.; Hong, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2021**, *42*, 548.
- [43] Fabien, P.-C.; Louise, R.; Samuel, C.-B.; Tatiana, B. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1498.
- [44] Guan, H.-H.; Sun, S.-T.; Mao, Y.; Chen, L.; Lu, R.; Huang, J.-C.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11413.
- [45] Groendyke, B. J.; Modak, A. S.; Cook, P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13073.

(Zhao, C.)