

饱和 C(sp³)—H 键肟化反应

徐安佗^{†,a,b} 李骏一^{†,a} 刘强^{*,a}

(^a 兰州大学 天然产物化学全国重点实验室 兰州 730000)

(^b 南通诺泰生物医药技术有限公司 南通 226133)

摘要 肟是一种常见有机化合物,在化学、生物、环境、医药、农药、材料等领域及相关的工业生产中具有多种用途。在众多合成方法中,将烃类化合物碳氢键直接转化为肟官能团无疑是合成肟最直接和有效的手段。活性亚甲基和甲基 C(sp³)—H 键的肟化反应通常依赖于亚硝酸、亚硝酰氯、亚硝酸盐和亚硝酰酯等肟化试剂,其中亚硝酰阳离子(NO⁺)作为关键中间体参与反应。相比之下,自由基介导的肟化反应展现出更广泛的底物适用性,甚至能够作用于仅含有未活化 C(sp³)—H 键的底物。从反应机理来看,该过程通常通过光照或加热引发亚硝基化合物的均裂,生成一个以杂原子为中心的自由基和一氧化氮。随后,以杂原子为中心的自由基从底物中攫取一个氢原子,形成烷基自由基。该烷基自由基进一步参与后续的自由基反应,并最终与一氧化氮发生偶联。这种偶联反应生成亚硝基中间体,随后通过异构化转化为目标肟产物。梳理了从 20 世纪初至今饱和 C(sp³)—H 键的肟化反应,按照反应历程不同,分别对活泼亚甲基及甲基 C(sp³)—H 键肟化反应、自由基介导的饱和 C(sp³)—H 键的肟化反应及金属介导的饱和 C(sp³)—H 键的肟化反应进行了综述,并对该领域的局限性和未来发展方向做出了简要分析。

关键词 C—H 键活化;肟;肟化反应;一氧化氮;亚硝酰正离子

C(sp³)—H Bond Oximinylation

Xu, Antuo^{†,a,b} Li, Junyi^{†,a} Liu, Qiang^{*,a}

(^a State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

(^b Nantong Noatic Bio-Pharm Technology Co., Ltd., Nantong 226133)

Abstract Oxime is a widely used organic compound with numerous applications in chemistry, biology, environmental science, medicine, pesticides, materials, and related industrial production. Among the various synthetic methods, directly converting carbon-hydrogen bonds in hydrocarbon compounds into oximes is the most straightforward and practical approach for synthesizing oximes. The oximinylation of reactive methylene and methyl C(sp³)—H bonds often involve oximinylation reagents such as nitrous acid, nitrosyl halides, nitrite, and nitrosyl esters, with the nitrosyl cation as a crucial intermediate. In contrast, radical-mediated oximinylation have a broader substrate scope and can even be applied to substrates containing only unactivated C(sp³)—H bonds. Mechanistically, the reactions involve the homolytic cleavage of a nitroso compound via light irradiation or heating, generating a heteroatom-centered radical and a nitric oxide radical. The heteroatom-centered radical subsequently abstracts a hydrogen atom from the substrate to form an alkyl radical, which then undergoes subsequent radical reactions and finally couples with the nitric oxide radical. This coupling produces a nitroso intermediate, which isomerizes to oxime. This paper reviews the oximinylation of saturated C(sp³)—H bonds from the early 20th century to the present. It categorizes the reactions based on their mechanisms, including the oximinylation of reactive methylene and methyl C(sp³)—H bonds, radical-mediated oximinylation of C(sp³)—H bonds, and metal-mediated oximinylation of C(sp³)—H bonds. Additionally, this paper not only elucidates the development of the C(sp³)—H oximinylation reaction but also discusses the challenges in this field and offers future perspectives with the aim of providing insights for innovative applications in synthetic chemistry and industrial processes.

Keywords C—H bond activation; oxime; oximinylation; nitric oxide; nitrosyl cation

1 引言

肟是一种常见有机化合物,在化学、生物、环境、医药、农药、材料等领域及相关的工业生产中具有多种

用途^[1-2]。肟最具标志性的用途之一是环己酮肟在酸催化下通过 Beckmann 重排转化为己内酰胺^[3],后者作为尼龙-6 的前体,其全球年产量超过数百万吨。事实上,与己内酰胺合成相关的 Beckmann 重排仅为肟化学在实

* E-mail: liuqiang@lzu.edu.cn

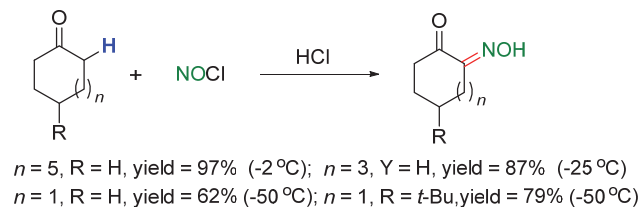
† 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

Received January 2, 2025; published March 12, 2025.

Project supported by the Science and Technology Major Program of Gansu Province of China (No. 22ZD6FA006) and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871123, 22171120).

项目受甘肃省科技重大专项(No. 22ZD6FA006)及国家自然科学基金(Nos. 21871123, 22171120)资助。

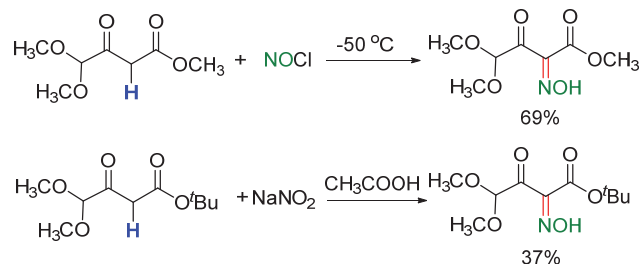
脎化的产物在更强的酸性条件下可发生 Beckman 裂解得到 ω -氨基羧酸。随后这个反应被应用到合成具有抗炎活性的三取代嘧啶和三嗪的合成中。低温下 NOCl 在 HCl 催化下对中环酮 α -CH₂ 的选择性脎化反应, 在由 4-叔丁基环己酮制备 4-叔丁基环己 1,2-二酮-2-脎时也得到了很好验证^[45]。



图式 4 NOCl 对中环酮类化合物 α -CH₂ 的脎化反应

Scheme 4 Oximinylation of the mesocyclic ketone α -CH₂ by NOCl

1,3-二羰基化合物 α -CH₂ 的脎化反应被成功应用于蝶呤-6-醛前体的合成^[54]。相较于简单羰基 α -CH₂ 的脎化反应, 由于 1,3-二羰基化合物更容易转化为烯醇式异构体, 因此在以 NOCl 为脎化试剂时, 不再需要酸催化。此外, 利用亚硝酸钠和醋酸原位产生亚硝酸, 进一步生成的亚硝酰正离子可以与烯醇式异构体反应, 实现对 1,3-二羰基化合物 α -CH₂ 的脎化, 但产率较低(Scheme 5)。

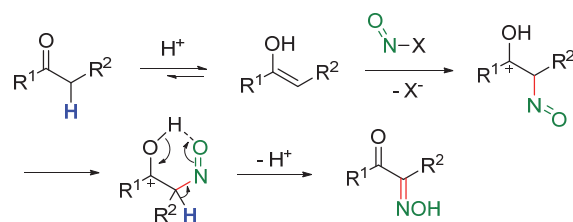


图式 5 1,3-二羰基化合物 α -CH₂ 的脎化反应

Scheme 5 Oximinylation of α -CH₂ of 1,3-dicarbonyl compounds

羰基化合物 α -CH₂ 的脎化反应的反应历程和底物、亚硝化试剂及反应条件密切相关。1977 年, Rogic 课题组^[55]研究了液态二氧化硫中环己酮与 NOCl 在不同条件下的亚硝化反应, 验证了 α -亚硝基羟基碳正离子的产生。实验表明该中间体可以和醇等亲核试剂反应, 也可以在缺乏亲核试剂的情况下作为 1,3-偶极子和羰基、烯烃等发生环加成。Williams 等^[56]进一步详细研究了 HNO₂ 对羰基 α -CH₂ 脎化反应中基元反应的动力学及影响因素, 认为酸催化下脎化反应包括三个主要步骤: 羰基的烯醇化、亚硝化试剂对烯醇亲电加成以及亚硝基化合物异构为脎(Scheme 6)。其中, 亚硝酰卤对烯醇亲电加成的活性为 NOCl > NOBr > NOSCN。

2006 年, Fuchs 等^[57]在研究头孢斯丁(cephalostatin)和瑞特拉辛(ritterazine)家族化合物时指出, 头孢斯丁家族的化合物均包含类固醇螺缩酮, 而在螺缩酮 α -碳上引入羟基对增加这类化合物抗癌活性至关重要。因此, 他

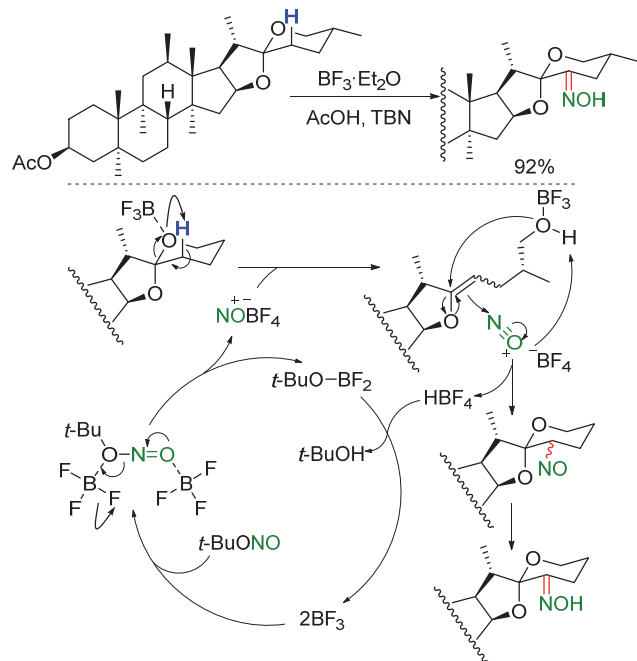


图式 6 羰基化合物 α -CH₂ 脎化反应历程

Scheme 6 Mechanism of oximinylation of α -CH₂ of carbonyl compounds

们利用亚硝酸叔丁酯(TBN)与 BF₃ 的反应生成的亚硝酰正离子, 发展了一种对螺缩酮 α -C(sp³)-H 键直接脎化的方法, 随后经水解和还原, 即可成功引入羟基(Scheme 7)。这种方法适用于多种类固醇螺缩酮衍生物的羟基化。

在脎化反应中, 一分子 TBN 与两分子 BF₃ 反应生成一分子亚硝酰正离子与一分子叔丁氧基二氟化硼。同时, 在 BF₃ 的活化下, 类固醇螺缩酮开环生成富电子的烯醇醚, 亚硝酰正离子进攻双键并重新环化, 形成亚硝基螺缩酮, 同时脱去一分子四氟硼酸。随后亚硝基异构化为脎, 四氟硼酸与叔丁氧基二氟化硼反应重新生成三氟化硼。为验证上述机理, 通过 ¹⁹F NMR 中观察到了 NOBF₄ 的特征峰, 表明了反应中生成了亚硝酰正离子。此外, 反应条件的优化显示出不同路易斯酸对反应产率的影响, 进一步验证了该机理的合理性。



图式 7 BF₃ 催化螺缩酮 α -C(sp³)-H 键脎化

Scheme 7 BF₃-catalysis oximinylation of spirochromone α -C(sp³)-H

杨罗等^[58]发展了一种布朗斯特酸催化下, 通过对亚硝基化合物亲核加成实现 2-烷基氮杂芳烃 C(sp³)-H 键官能团化的方法。该方案也适用于 2-烷基氮杂芳烃衍

位 $C(sp^3)-H$ 键的肟化反应. 例如, 在对硝基苯甲酸 (PNBA) 催化下, TBN 即可和 2-甲基喹啉、2-甲基喹喔啉等发生反应, 以良好至优异的产率生成氮杂芳烃-2-肟. 反应机理主要包括 PNBA 对 2-烷基氮杂芳烃的活化及芳香酸催化下 TBN 的亚硝化反应. 在 PNBA 催化下, 2-甲基喹啉被转化为其更具亲核性的烯胺形式, 再进攻被酸活化的 TBN 亚硝基, 生成羟胺中间体. 该中间体可以在芳香酸辅助消去叔丁醇生成 $C-NO$ 亚硝基化合物, 再进一步异构化为肟 (Scheme 8).

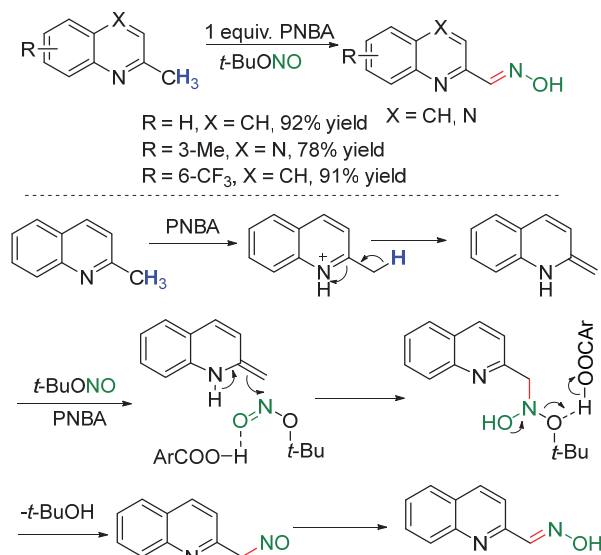


图 8 布朗斯特酸催化 TBN 对 2-烷基氮杂芳烃 $C(sp^3)-H$ 键肟化
Scheme 8 $C(sp^3)-H$ oximinylation of 2-alkylazoles via Brønsted acid-catalyzed nucleophilic addition to TBN

2014 年, Tokuyama 课题组^[59]研究了碱性条件下 9H-氧杂蒽、9H-硫杂蒽、9,10-二氢吡啶及 9,10-二氢蒽等化合物双苄位 $C(sp^3)-H$ 键的肟化反应, 发现在大位阻强碱六甲基二硅氮烷钾 (KHMDs) 存在下, TBN 可以将上述化合物直接转化为相应的咕吨酮肟、噻吨酮肟、吡啶酮肟及蒽酮肟 (Scheme 9). 他们也在研究中发现, 用相

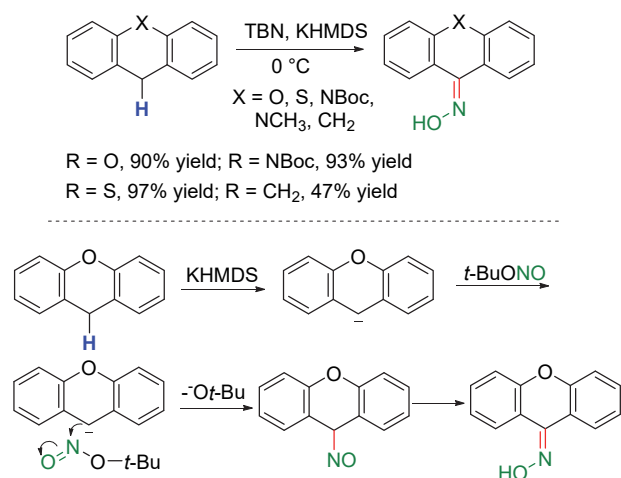


图 9 碱性下 TBN 对双苄位 $C(sp^3)-H$ 键肟化
Scheme 9 Oximinylation of dibenzyl $C(sp^3)-H$ by TBN under alkaline

应的酮与羟胺的缩合反应制备这些酮肟, 反应时间长且产率低. 因此, 该方法将为制备咕吨酮肟等芳香酮肟提供了有效方案. 从反应历程看, TBN 和 KHMDs 组合的肟化反应, 应该包括 KHMDs 作为强碱使 9H-氧杂蒽等双苄位的酸性氢脱除生成碳负离子, 后者再进攻 TBN 实现亚硝化反应. 亚硝基异构化即可生成相应酮肟.

3 自由基介导的饱和 $C(sp^3)-H$ 键的肟化反应

对于环己烷等缺少活化基团的 $C(sp^3)-H$, 其不仅键能大, 且极性小, 很难通过酸碱、配位等方式活化, 因此实现这些化合物的 $C(sp^3)-H$ 键的肟化反应极富挑战. 相对而言, 自由基介导饱和 $C(sp^3)-H$ 键的肟化反应可以在较为温和的条件下实现上述转化. 通常, 亚硝基类化合物中 $X-N$ ($X=C, N, O$ 或 Cl) 键在加热或光照下发生均裂, 生成的瞬态 X 自由基及稳态自由基一氧化氮 (NO)^[60]. X 自由基攫取烃类化合物 $C(sp^3)-H$ 键的氢原子, 生成对应的碳中心自由基 **B**. 随后中间体 **B** 与 NO 发生自由基偶联反应, 得到 $C-NO$ 化合物 **C**. 随后, 在 $\alpha-H$ 存在下, $C-NO$ 化合物 **C** 迅速异构化为肟 **D**, 实现了饱和 $C(sp^3)-H$ 的肟化 (Scheme 10).

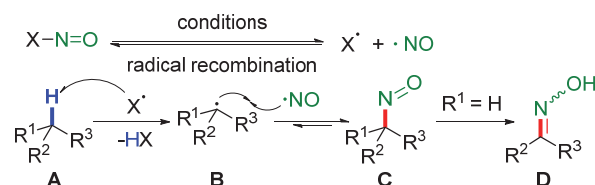


图 10 自由基介导饱和 $C(sp^3)-H$ 键肟化反应的一般机理
Scheme 10 General mechanism of radical-mediated oximinylation of saturated $C(sp^3)-H$ bonds

3.1 肟化试剂对烃类化合物 $C(sp^3)-H$ 键的肟化

$NOCl$ 是一种廉价易得且具有高反应活性的 NO 自由基前体. 在光照条件下, $NOCl$ 可发生 $N-Cl$ 键均裂, 产生 NO 自由基. 有关使用 $NOCl$ 进行饱和 $C(sp^3)-H$ 键肟化的研究开始较早. 1919 年, Lynn 课题组^[61]首次报道了采用 $NOCl$ 为自由基前体对简单烷烃进行 $C(sp^3)-H$ 键肟化的反应 (Scheme 11). 作者将正庚烷作为底物以及溶剂, 通过阳光光照正庚烷与原位生成的 $NOCl$ 的饱和溶液得到肟化产物庚酮肟与其水解产物庚酮的混合物. 此外作者指出, 在使用石油醚作溶剂时, 也可得到类似的混合物, 反映了该方法对烷烃 $C(sp^3)-H$ 肟化的普适性.

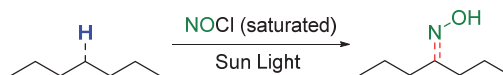
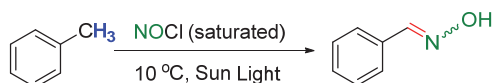


图 11 $NOCl$ 肟化烷烃 $C(sp^3)-H$ 键
Scheme 11 Oximinylation of alkane $C(sp^3)-H$ bond by $NOCl$ under sunlight

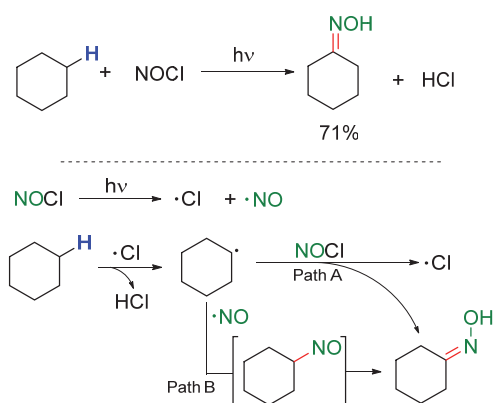
此后作者^[62]于 1923 年报道了甲苯与 $NOCl$ 在暗处

以及阳光照射条件下反应生成苯甲醛肟。作者发现, 将甲苯与 NOCl 的暗红棕色饱和溶液混合, 并在室温下暗处长时间放置, 能够自发反应生成不溶于甲苯的油状物与 HCl 气体。若将反应液置于阳光下照射, 则可观察到反应速率有显著提升。若是保持光照条件不变, 而将温度降低到 10 °C 进行反应时, 反应速率有所降低, 但是有白色羽毛状固体(即苯甲醛肟)生成(Scheme 12)。该课题组认为, 在暗处反应时所得的油状物可能是反应中间体亚硝基甲苯, 但受限于当时的条件和检测手段, 并不能确定反应的具体历程与反应收率。



图式 12 NOCl 对甲苯 C(sp³)—H 键的肟化
Scheme 12 Oximinylolation of C(sp³)—H bond in toluene by NOCl

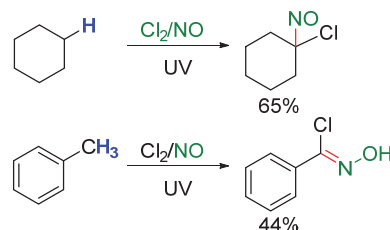
1936 年, Mitchell 和 Carson^[63]提出, Lynn 课题组使用 NOCl 与甲苯在暗处反应中得到的油状物并非亚硝基甲苯, 而是甲苯的氯代亚硝化副产物。直至 1953 年, Naylor 和 Anderson^[64]使用环己烷为底物, 详细探究了 NOCl 肟化饱和 C(sp³)—H 键反应的产率、机理及影响因素。其具体过程是 NOCl 在光照射下均裂成氯自由基和 NO, 而后瞬态的氯自由基攫取环己烷上的氢得到环己基碳自由基, 碳自由基与 NO 偶联得到亚硝基化合物, 最后互变异构生成环己酮(Scheme 13)。作者认为体系中亦存在其他自由基反应途径, 例如: 环己基自由基进攻 NOCl, 在生成氯自由基的同时也可得到目标产物。



图式 13 光驱动 NOCl 肟化反应的自由基历程
Scheme 13 Radical process of light-driven oximinylolation using NOCl

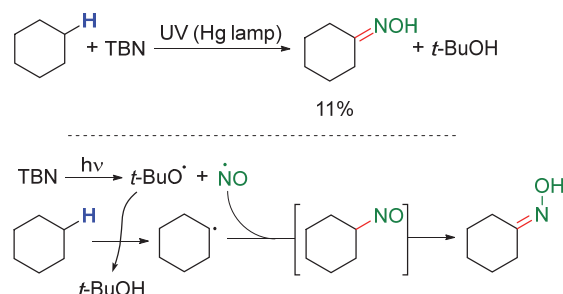
1954 年, Müller 等^[65]报道了在紫外灯照射下烃类与 Cl₂、NO 的一锅法反应。发现亚甲基与甲基 C(sp³)—H 进行反应时, 可以分别得到氯代亚硝化与氯代肟化产物。例如环己烷为底物得到氯代亚硝基化合物, 甲苯则得到苯甲酰肟(Scheme 14)。

除 NOCl 之外, 亚硝酸酯类化合物也可用于产生 NO 自由基。Mackor 课题组^[66-69]率先将 TBN 应用到了普通烷基 C—H 键的肟化反应上, 并且对比了在不同温



图式 14 氯气与一氧化氮对 C(sp³)—H 键活化及亚硝化
Scheme 14 Oximinylolation and nitrosation of C(sp³)—H bond by chlorine and nitric oxide

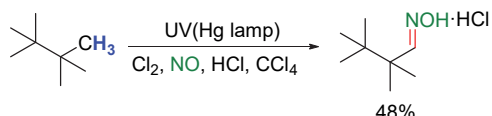
度、照射波长条件下亚硝酸酯的浓度对反应的影响。该课题组发现, 亚硝化产物的产率在高于或低于室温时急剧下降, 而温度在 0~20 °C 之间时, 主要生成反式亚硝化二聚物。并且作者还发现, 光照波长在 405 nm 左右时亚硝化二聚物和肟的混合产率最高。通过使用不同浓度的 TBN 进行反应时发现, 在一定范围内, 反应体系中 TBN 浓度越低, 混合产物产率越高。在 TBN 浓度过高时, 短时间内体系中会产生大量的 NO 自由基和烷氧基自由基, 会使底物进一步反应生成硝基化合物。使用不同的亚硝酸丁酯进行反应, 通过测定混合产物的产率发现, *t*-BuONO 反应性最好, *s*-BuONO 次之, 而 *n*-BuONO 最差。反应机理为: 在光照条件下, 亚硝酸酯 N—O 键发生均裂, 生成烷氧自由基和 NO 自由基, 瞬态的烷氧自由基攫取 C(sp³)—H, 生成环己基自由基和相应的醇, 最后环己基自由基和 NO 自由基偶联得到亚硝基化合物, 互变异构生成环己酮肟(Scheme 15)。



图式 15 自由基介导光催化 TBN 实现对饱和 C(sp³)—H 的肟化
Scheme 15 Radical mediated photocatalytic oximinylolation of C(sp³)—H using TBN

1970 年, Müller 等^[70]使用 Cl₂ 与 NO 活化甲基的 C(sp³)—H, 得到相应的肟化产物。作者在此前的研究中发现, 在同时含有甲基及亚甲基的普通烷烃中进行肟化反应时, 往往仅得到亚甲基 C(sp³)—H 肟化产物。而对于甲苯甲基的肟化反应较为成功。作者推测由于自由基中间体稳定性, 亚甲基 C(sp³)—H 肟化活性强于甲基, 因此对于同时含有甲基和亚甲基结构的烷烃, 反应仅生成亚甲基肟。为验证普通烷烃中甲基进行 C(sp³)—H 肟化反应的能力, 作者选取不含有亚甲基结构的 2,2,3,3-四甲基丁烷作为底物, 成功得到甲基肟化产物(Scheme 16)。同时作者注意到, 在四氯化碳溶剂中, 底物的浓度

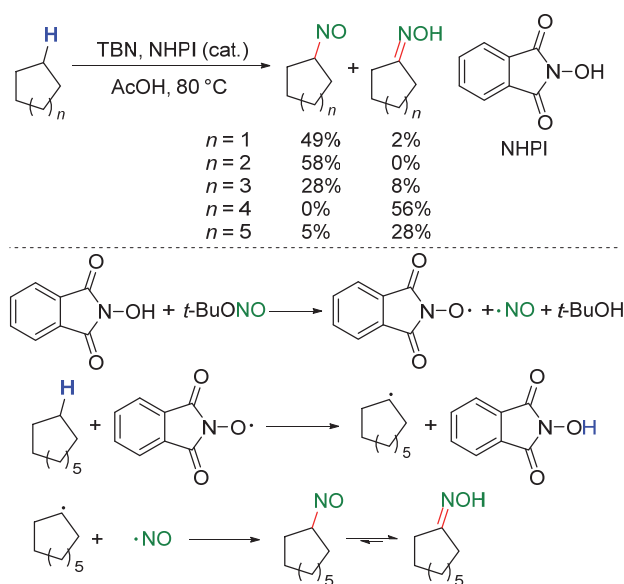
越高, 肟化产物的生成越有利. 然而在苯中进行反应时, 肟化产率出现明显下降.



图式 16 光驱动烷烃甲基肟化反应

Scheme 16 Photochemical oximinylation of methyl group of alkanes

2004 年, Ishii 课题组^[71]发现在醋酸溶剂中, 催化量的 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)可以促进 TBN 对普通烷基 C(sp³)—H 的肟化反应. 反应机理为: 加热条件下 TBN 生成叔丁氧基自由基和 NO 自由基, 叔丁氧基自由基攫取 NHPI 的羟基氢, 生成邻苯二甲酰亚胺-*N*-氧基自由基(PINO), 而后 PINO 进一步攫取环烷烃的 C(sp³)—H, 生成烷基碳自由基, 最后碳自由基与 NO 自由基偶联生成亚硝基化合物, 进而互变异构形成肟. 该方法避免了过渡金属的使用, 反应所得亚硝基与肟产物的比例受底物环系大小影响(Scheme 17).

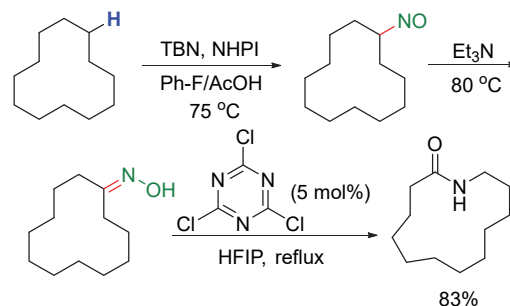


图式 17 NHPI 催化 TBN 对烷烃 C(sp³)—H 的肟化反应

Scheme 17 NHPI-catalyzed oximinylation of alkanes by TBN

2006 年, Ishii 课题组^[72]报道了环十二烷、环己烷通过肟化和贝克曼重排一锅法制备内酰胺的方法. 如 Scheme 18 所示, 加热条件下, 环十二烷和 TBN 在 NHPI 催化下先发生亚硝化反应, 然后加入三乙胺继续加热即可得到环十二烷基肟. 上述体系在三聚氯氰和六氟异丙醇中可继续发生贝克曼重排, 从而实现了以环烷烃为原料通过一锅法直接合成内酰胺.

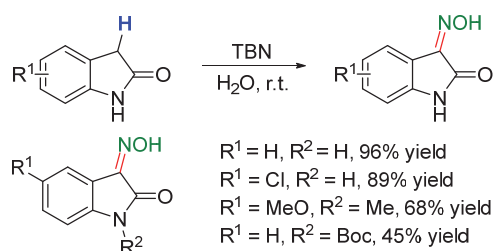
2017 年, 魏文廷课题组^[73]报道了一种通过 2-吡啶酮与 TBN 在水介质中通过自由基偶联反应合成靛红-3-肟类化合物的方法. 该反应在无金属催化剂与中性温



图式 18 一锅法反应实现环十二烷肟化并重排生成月桂内酰胺

Scheme 18 One-pot reaction for the oximinylation and rearrangement of cyclododecane to form lauro lactam

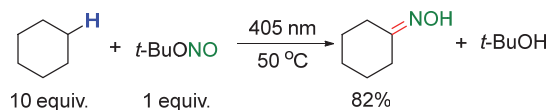
和条件下即可发生, 对于多种不同取代的 2-吡啶酮类化合物均能以较高的产率得到对应的靛红-3-肟(Scheme 19). 作者发现, 在大量的自由基捕截剂 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基自由基(TEMPO)和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)存在下, 肟化反应被抑制, 因此推测反应按照自由基途径进行: TBN 裂解生成叔丁氧基自由基和 NO 自由基, 前者攫取 2-吡啶酮苄位氢生成苄基自由基, 再和 NO 自由基偶联生成亚硝基化合物, 进而互变异构形成肟.



图式 19 TBN 和水相中由 2-吡啶酮制备靛红-3-肟

Scheme 19 Synthesis of isatin oximes from oxindoles and TBN in water

2018 年, Schaub 等^[74]开发了一种光催化 C(sp³)—H 肟化的方法, 使用紫色 LED 灯激发 TBN, 成功完成对环己烷的肟化. 作者发现在环己烷和 TBN 物质的量之比 10:1, 光源波长为 405 nm, 反应温度为 50 °C 时, 可以较好地抑制亚硝基化合物及其二聚物的产生, 以较高产率获得环己酮肟(Scheme 20).

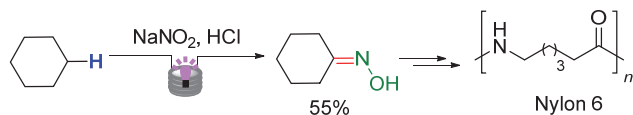


图式 20 可见光催化 TBN 对环己烷肟化反应

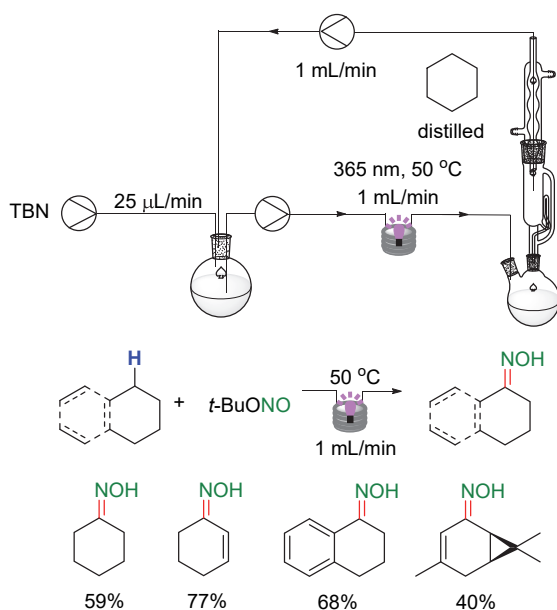
Scheme 20 Visible light-catalyzed oximinylolation of cyclohexane by TBN

3.2 利用流动反应器进行 C(sp³)—H 肟化反应

由于 NOCl 具有高毒、高腐蚀性且难以储存的特点,因此在实验室中使用的条件较为苛刻. 2019 年, Kappe 等^[75]利用 NaNO₂ 与 HCl 在流动反应器中原位产生 NOCl, 进而与环己烷在光照下反应生成环己酮肟, 经后续转化可以大规模制备尼龙-6. 作者使用 NaNO₂ 和 HCl 在微反应器内的密闭环境中反应, 生成 NOCl 后迅速将其萃取到有机溶剂中, 并使用连续液液分离器进行分离(Scheme 21). 同时作者在连续流动反应器中实现了方便的 NOCl 浓度在线监测, 开发了一种较为安全可控的 C(sp³)—H 肟化反应的方法.

图式 21 利用流动化学实现 NaNO₂ 与 HCl 对环己烷肟化反应Scheme 21 Flow chemical oximinylolation of cyclohexane using NaNO₂ and HCl

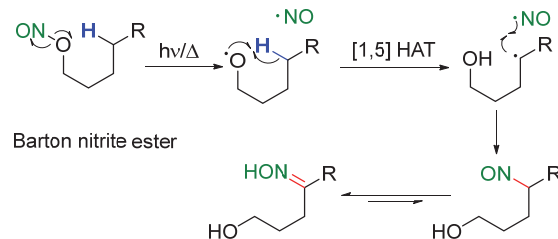
2020 年, Baxendale 等^[76]又将流动反应引入到 TBN 对烃类 C(sp³)—H 的肟化反应. 作者在流动反应中引入了加热及蒸馏装置: 加热容器促进中间产物二聚的亚硝基化合物解聚并异构化为肟; 蒸馏回收环己烷等用于肟化反应的底物并重新流动到反应体系中(Scheme 22).

图式 22 流动反应-加热蒸馏串联选择性肟化烃类 C(sp³)—H 键Scheme 22 Selective oximinylolation of C(sp³)—H bond using TBN by flow reaction-distillation tandem

该流动体系不仅可以实现饱和烃环己烷 C(sp³)—H 的肟化, 对于苄位 C—H 键和烯丙位 C—H 的肟化也获得了很好的产率和选择性. 例如采用环己烯、四氢化萘等为底物时, 通过肟氢与相邻 C—H 的位阻作用, 可以高选择性地得到不同构型的肟. 基于同样原理, (1*R*,6*S*)-3-萆烯反应时亦显示出很好的区域和立体选择性. 值得注意的是, 由于生成自由基稳定性原因, 未观察到烯丙基甲基肟化产物产生.

3.3 分子内 C(sp³)—H 肟化反应

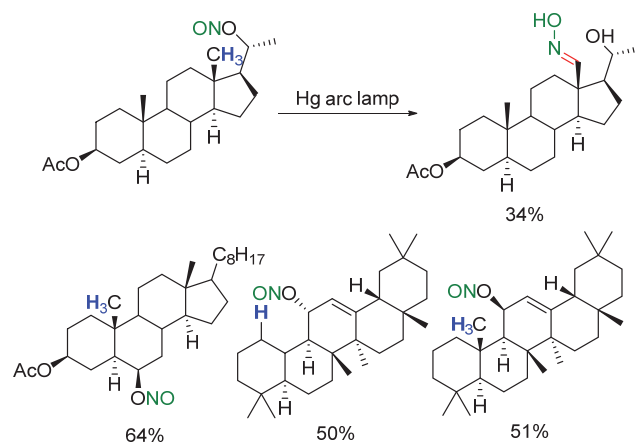
巴顿亚硝酸酯光解反应是一类经典的分子内自由基介导的 C(sp³)—H 键肟化反应. 在加热或光照条件下, 亚硝酸酯裂解生成氧中心自由基和 NO, 氧自由基通过类椅式六元过渡态攫取 5 位氢原子, 随后生成的碳自由基与 NO 自由基偶联, 进而异构化形成肟(Scheme 23)^[77].



图式 23 巴顿亚硝酸酯光解肟化反应历程

Scheme 23 Mechanism of photolysis of Barton's nitrite

巴顿反应实现了亚硝酸酯的非活性烷烃部位的远程官能团化, 使亚硝酸酯转化为相应的 γ -羟基肟. 反应控制通过 NO 的持久自由基效应实现, 使得氧自由基的 1,5-氢提取反应优先发生. 例如, 3 β -乙酰氧基-5 α -孕烯-20 β -醇通过与亚硝酸酐在吡啶中处理, 转化为相应的亚硝酸酯, 后者使用汞弧光灯在苯中进行光解反应, 能以 34% 的产率得到了角甲基被肟化的产物(Scheme 24)^[78]. 类似地, 在其他化合物如 3 α -乙酰氧基-11-氧孕烯-20 β -醇的亚硝酸酯、3 β -乙酰氧基胆甾醇-6 β -醇的亚硝酸酯亦可发生类似的反应. 不同之处在于, 后者先是生成亚硝

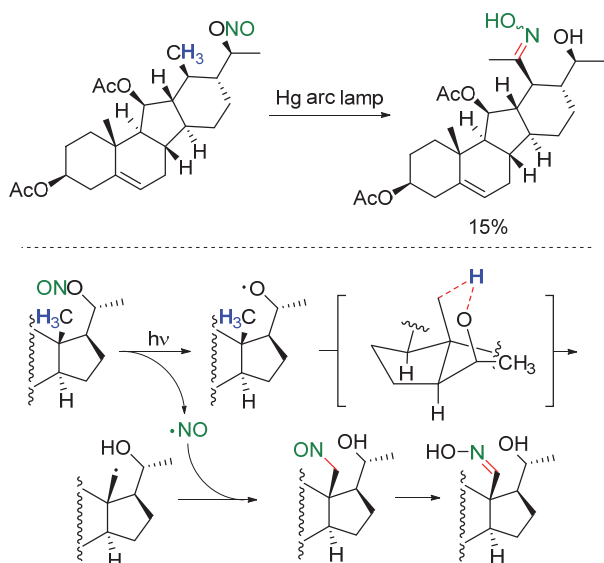


图式 24 巴顿反应在甾体化合物远程官能团化中的应用

Scheme 24 Application of the photolysis of Barton's nitrite to the remote functionalization of steroidal compounds

基二聚体(产率 67%), 再经过异丙醇中回流处理, 方可生成对应的脎^[79].

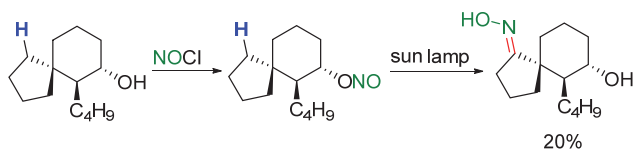
巴顿反应对甾体特定位点 $C(sp^3)$ -H 键选择性脎化受到了广泛关注. 1971 年, Masamune 等^[80]研究了甾体 3-*O*,11-*O*-二乙酰基乙氧杰尔-5-烯-3 β ,11 β ,20-三醇亚硝酸酯在高压汞灯(150 W)下的光解反应, 发现 20 α -醇的亚硝酸酯能以 15% 的产率得到 18-位甲基被脎化的产物. 这一脎化过程遵循典型巴顿反应历程: 光照下亚硝酸酯裂解生成氧自由基和 NO 自由基, 氧自由基通过类椅式六元过渡态攫取甾体 18-位甲基上的氢原子活化甲基, 甲基自由基和 NO 自由基偶联并异构化生成脎(Scheme 25). 相反地, 对于 20 β -醇的亚硝酸酯, 则因为无法形成有利的六元环过渡态, 分子内氢提取反应无法有效发生, 难以得到 18-位甲基被脎化的产物.



图式 25 巴顿反应中 $C(sp^3)$ -H 脎化位点的选择性

Scheme 25 Site-selectivity of $C(sp^3)$ -H oximinylolation in the photolysis of Barton's nitrite

Corey 等^[81]利用巴顿反应作为关键步骤合成生物碱全氢组氨酸毒素. 具体策略是以醇为原料, 使用亚硝酸酯处理生成亚硝酸酯, 再光照进行巴顿反应, 实现了螺环 1 位 $C(sp^3)$ -H 的脎化. 螺环脎经过贝克曼重排等后续转化即可得到消旋的全氢组氨酸毒素(Scheme 26).

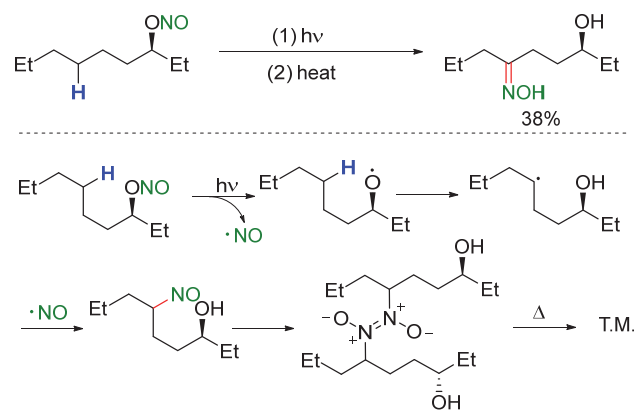


图式 26 巴顿反应在全氢组氨酸毒素合成中的应用

Scheme 26 Application of Barton's nitrite photolysis in the synthesis of perhydrohistrionicotoxin

2005 年, Kharisov 等^[82]在研究蓖麻酸(经蓖麻油中提取获得)的衍生化反应中发现, 由光学纯的二级醇(3*S*)-壬-3-醇制备生成的亚硝酸酯, 可以经过巴顿光化

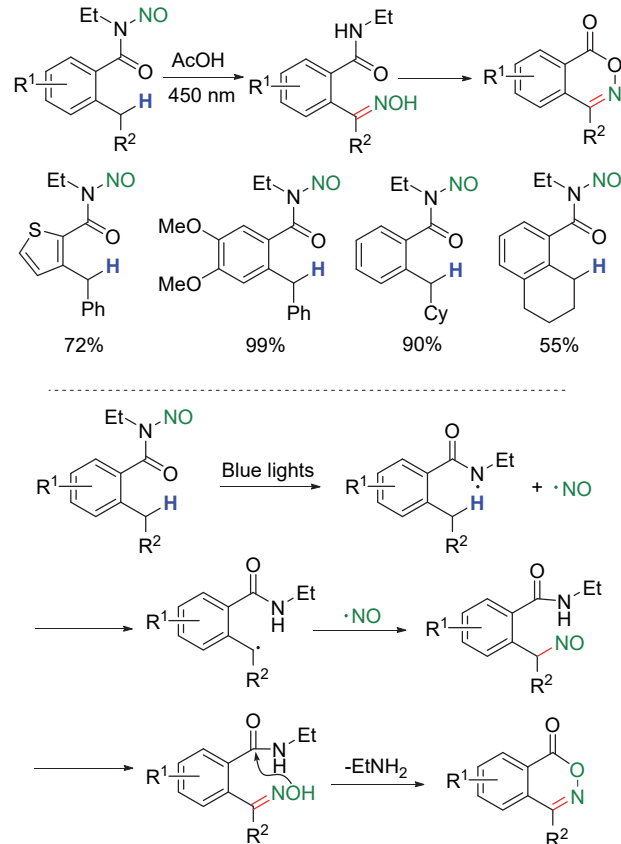
学反应, 得到(3*S*)-6-硝基壬-3-醇的二聚体, 后者热解反应定量生成了 γ -羟基脎(Scheme 27).



图式 27 链状醇对应的亚硝酸酯发生巴顿反应

Scheme 27 Barton reaction of nitrites from chain alcohols

2023 年, 刘强课题组^[83]开发了一种巴顿型 *N*-亚硝酰胺 $C(sp^3)$ -H 官能化策略, 以 *N*-亚硝酰胺为原料生成苯并[1,2]噁嗪-1-酮, 关键中间体脎由分子内 $C(sp^3)$ -H 脎化反应得到(Scheme 28). 反应通过可见光均裂 *N*-亚硝酰胺的 N-NO 键触发, 产生瞬态酰胺基自由基和持久的 NO 自由基. 随后, N 自由基从 δ 位置攫取氢原子, 生成瞬态碳中心自由基, 然后与 NO 自由基进行自由基



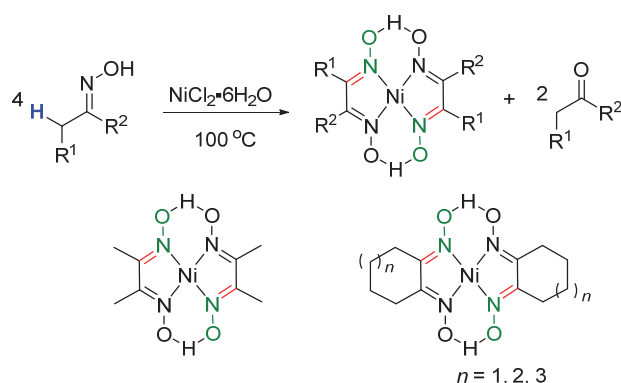
图式 28 可见光催化 *N*-亚硝酰胺为原料生成苯并[1,2]噁嗪-1-酮

Scheme 28 Visible light-catalyzed generation of benzo[1,2]oxazin-1-one from *N*-nitrosamides

偶联, 异构化成脞. 由于 *N*-亚硝酰胺可被可见光激发, 反应用蓝光 LED 即可驱动. 此外, 可见光照射下 *N*-NO 均裂和后续的自由基反应历程也被控制实验所证实. 该策略为邻位烷基取代的芳基酰胺转为结构复杂的苯并[1,2]噁嗪-1-酮提供了条件温和、原子经济性高的制备途径.

4 金属介导的饱和 C(sp³)-H 键的脞化

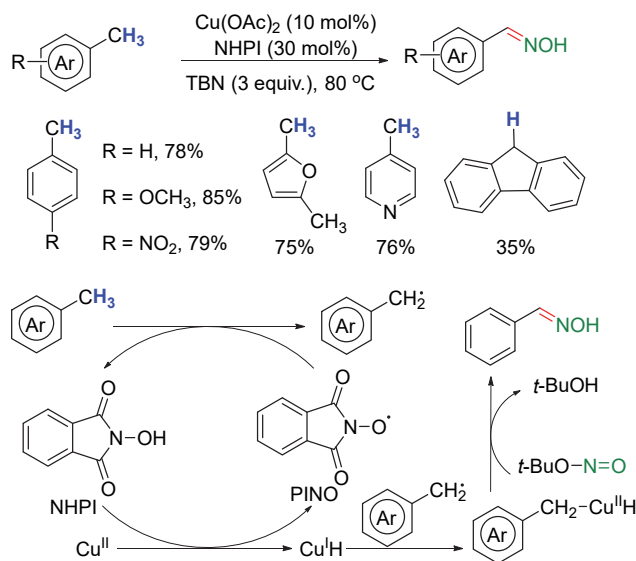
与金属参与的不饱和键 C-H 脞化相比, 有关金属介导的饱和 C(sp³)-H 键的脞化反应的文献极少. 2006 年, 芬兰和俄罗斯的化学工作者发现, 将 NiCl₂·6H₂O 与 10 倍过量的含有 α-亚甲基的脞在 100 °C 下加热 1 d, 在空气中会形成邻二脞配合物(Scheme 29), 而不是 α-亚甲基脞配合物. 由于反应中监测到羟胺(NH₂OH)和酮的生成. 作者推测在镍的催化下脞水解为相应的醛酮和羟胺, 后者被空气氧化成亚硝基化试剂后和另一分子脞的 α-亚甲基作用, 最终得到邻二脞^[84]. 金属在反应中的角色可能有: (1)和脞配位以促进水解; (2)保护脞官能团直接和亚硝基化试剂作用; (3)非常稳定的螯合物, 推动了反应的进行.



图式 29 NiCl₂·6H₂O 与 α-CH₂ 脞生成邻二脞配合物

Scheme 29 NiCl₂·6H₂O and α-CH₂ oxime to form *o*-dioxime complexes

陆明等^[85]在醋酸铜 Cu(OAc)₂/NHPI 催化下, 用 TBN 为亚硝化试剂, 在 80 °C 下实现了甲苯类化合物向芳基脞的转化. 该过程在温和条件下进行, 多种芳环连接的甲基均可转化, 目标产物芳基脞的产率为 63%~86%. 反应对双取代亚甲基物种效果不佳, 即使以活性较高的苄为底物, 转化为苄-9-脞的产率仅有 35%. 作者认为, 醋酸铜的作用为氧化 NHPI 为 PINO. PINO 从甲苯的甲基上提取氢原子转变为苄基自由基并重生 NHPI. 与此同时, 苄基自由基与 TBN 反应形成苄基氮氧化物, 再互变异构成为脞(Scheme 30). 考虑到反应在无 Cu(OAc)₂ 催化时产率严重降低并伴有醛生成, 且双取代亚甲基不易生成脞等实验结果, 被 NHPI 还原的铜(I)物种极可能和苄基自由基生成了有机金属化合物, 并进一步促进了脞化反应.



图式 30 Cu(OAc)₂/NHPI 催化甲苯类化合物脞化

Scheme 30 Cu(OAc)₂/NHPI-catalyzed oximinylation of toluene analogs

5 小结与展望

综上所述, 饱和 C(sp³)-H 键的脞化反应, 以原子经济性高、制备路线简洁的方式, 实现了烃类等廉价易得的有机分子向具有用途广泛、附加值高的脞化合物转变. 脞化反应通常使用亚硝酰氯、亚硝酸酯和亚硝酸等作为试剂, 反应发生在烃类含亚甲基或者甲基的部位, 其中亚硝基化合物异构为脞对形成稳定的产物至关重要. 对于羰基 α-CH₂ 等活泼亚甲基, 可以通过酸碱等催化, 产生亲核性物种(烯醇、烯醇负离子、碳负离子等)和亚硝化试剂作用; 对于普通的饱和 C(sp³)-H 键, X-NO 键均裂和随后对饱和 C(sp³)-H 键通过氢原子转移(HAT)活化为碳自由基是最常见的反应途径. 然而, 受脞化试剂种类和饱和 C(sp³)-H 脞化方法限制, 仍然存在许多亟待解决的问题, 具体包括: (1)亟需开发新型的脞化试剂满足不同应用场景的 C(sp³)-H 脞化反应; (2)适用的底物类型少, 脞化反应的多样化有很大的提高空间; (3)缺乏更多具有工业化应用前景的饱和 C(sp³)-H 键脞化反应范例. 鉴于 C(sp³)-H 脞化反应在实验室制备、工业生产中均具备重要的科研价值和巨大的应用潜力, 对该领域进行创新性和系统性的探索十分必要.

作者简介



徐安佗, 2001 年毕业于兰州大学化学系, 获得学士学位, 自 2002 年起, 一直在制药行业从事药物化学研发和管理工作.

目前经营一家医药研发公司。



李骏一, 2024年毕业于兰州大学, 获学士学位。目前在兰州大学攻读硕士学位。研究兴趣为 *N*-亚硝胺类化合物键均裂反应。



刘强, 2001年和2006年分别在兰州大学获得学士和博士学位。2009年~至今, 历任兰州大学讲师、副教授、教授。2009年~2011年, 中国科学院理化技术研究所超分子光化学研究组从事博士后研究。现为兰州大学天然产物化学国家重点实验室教授, 博士生导师, 中国化学会光化学专业委员会委员。主要研究领域涉及有机光化学和自由基合成化学。

References

- [1] Adams, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 125.
- [2] Palacios, F.; de Retana, A. M. O.; de Marigorta, E. M.; de los Santos, J. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, 34, 219.
- [3] Kumar, R.; Chowdhury, B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, 53, 16587.
- [4] Bolotin, D. S.; Bokach, N. A.; Demakova, M. Y.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13039.
- [5] Bolotin, D. S.; Bokach, N. A.; Kukushkin, V. Y. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, 313, 62.
- [6] Ilnski, M.; Knorre, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 699.
- [7] Voloshin, Y. Z.; Novikov, V. V.; Nelyubina, Y. V. *RSC Adv.* **2015**, 5, 72621.
- [8] Pan, T.-M.; Ye, J.-H.; Li, J.-N.; Gui, K.; Li, J.; Feng, J.-T.; Ma, Z.-Q.; Lei, P.; Gao, Y.-Q. *J. Agric. Food. Chem.* **2023**, 71, 3164.
- [9] Ye, J.; Liu, X.; Zhou, R.; Hui, T.; Li, J.; Feng, J.; Ma, Z.-Q.; Gao, Y. *Int. J. Food Microbiol.* **2024**, 409, 110461.
- [10] Balcerzak, L.; Surowiak, A. K.; Groborz, K.; Stróžak, S.; Piekarska, K.; Strub, D. J. *Toxicology* **2023**, 490, 153510.
- [11] Sekine, Y. *JP 2004244408*, **2004**.
- [12] Komatsu, N.; Shimotomai, N.; Konosu, M. *JP 62195309*, **1987**.
- [13] Oshchepkova, E. P.; Fridman, A. L.; Zalesov, V. S.; Kon'shina, L. O.; Kolobov, N. A.; Moiseev, I. K. *SU 896140*, **1982**.
- [14] Tuloup, R.; Philippe, M. *EP 1023894*, **2000**.
- [15] Chen, B.; Ning, Z.; Dong, Y. *CN 112522718*, **2021**.
- [16] Cheng, Z.; Liu, Z.; Li, F.; Cao, W.; Zheng, Y.; Hu, Z. *CN 110204272*, **2019**.
- [17] Worek, F.; Thiermann, H.; Wille, T. *Chem. Biol. Interact.* **2016**, 259, 93.
- [18] Mercey, G.; Verdet, T.; Renou, J.; Kliachyna, M.; Baati, R.; Nachon, F.; Jean, L.; Renard, P.-Y. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 756.
- [19] Letendre, L.; Harriman, J.; Drag, M.; Mullins, A.; Malinski, T.; Rehbein, S. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* **2017**, 40, 35.
- [20] Nolan, T. J.; Lok, J. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2012**, 13, 1078.
- [21] Bednarczyk-Cwynar, B.; Zaprutko, L. *Phytochem. Rev.* **2015**, 14, 203.
- [22] Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Varela, E. A.; Nicolaides, D. N. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, 14, 1001.
- [23] Nikitjuka, A.; Jirgensons, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 49, 1544.
- [24] Lindell, S.; Dickhaut, J.; Jakobi, H.; Tiebes, J.; Jans, D.; Thoenessen, M.-T.; Waibel, J. M. *EP 1236727*, **2002**.
- [25] Li, Q.; Cai, B.-G.; Li, L.; Xuan, J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6951.
- [26] Ābele, E.; Lukevics, E. J. H. *Heterocycles* **2000**, 53, 2285.
- [27] Tan, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3676.
- [28] Lohse-Fraefel, N.; Carreira, E. M. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 12065.
- [29] Ooi, T.; Takahashi, M.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7640.
- [30] Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Synlett* **1999**, 1999, 1978.
- [31] Nicastrì, M. C.; Lehnerr, D.; Lam, Y.-H.; DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 987.
- [32] Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Scialpi, R.; Spagnolo, P.; Strazzari, S.; Zanardi, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3598.
- [33] Qi, X.-K.; Zheng, M.-J.; Yang, C.; Zhao, Y.; Guo, L.; Xia, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 16630.
- [34] Zheng, Y.; Wang, Z.-J.; Ye, Z.-P.; Tang, K.; Xie, Z.-Z.; Xiao, J.-A.; Xiang, H.-Y.; Chen, K.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202212292.
- [35] Majhi, J.; Dhungana, R. K.; Rentería-Gómez, Á.; Sharique, M.; Li, L.; Dong, W.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 15871.
- [36] Huang, T.; Liu, C.; Yuan, P.-F.; Wang, T.; Yang, B.; Ma, Y.; Liu, Q. *Green Chem.* **2024**, 26, 9859.
- [37] Scheinbaum, M. L. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2785.
- [38] Prateptongkum, S.; Jovel, I.; Jackstell, R.; Vogl, N.; Weckbecker, C.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2009**, 1990.
- [39] Yuan, P.-F.; Huang, T.; He, J.; Huang, X.-T.; Jin, X.-L.; Sun, C.-L.; Wu, L.-Z.; Chen, H.; Liu, Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5785.
- [40] Zheng, D.; Plöger, S.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 8547.
- [41] Wang, Z.; Wierich, N.; Zhang, J.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 8770.
- [42] Sang, J.-W.; Chen, H.; Zhang, Y.; Wang, J.; Zhang, W.-D. *Green Chem.* **2024**, 26, 7849.
- [43] Yuan, P.-F.; Huang, X.-T.; Long, L.; Huang, T.; Sun, C.-L.; Yu, W.; Wu, L.-Z.; Chen, H.; Liu, Q. **2024**, 63, e202317968.
- [44] Li, W.; Diao, C.-C.; Lu, Y.-L.; Li, H.-F. *Org. Lett.* **2024**, 26, 6253.
- [45] Li, W.; Zhao, L.-T.; Diao, C.-C.; Zhang, G.-H.; Li, H.-F. *Org. Lett.* **2025**, 27, 252.
- [46] Lan, J.-Y.; Li, X.-L.; Xu, M.-Y.; Zhang, B.; Luo, J.; Zhou, Y.; Wang, T. *J. Org. Chem.* **2025**, 90, 250.
- [47] Yang, H.-X.; Li, M.-M.; Zhang, A.-J.; Guo, J.-F.; Yu, Y.-Q.; Ding, W. *Chin. Chem. Lett.* **2025**, 36, 110425.
- [48] Chen, Z.-L.; Li, Q.-Q.; Studer, A.; Xuan, J. *Sci. China: Chem.* **2025**, 68, 118.
- [49] Sang, J.-W.; Zhang, Y.; Xia, D.-D.; Hu, Z.-M.; Wang, J.-X.; Zhang, W.-D. *Org. Chem. Front.* **2025**, 12, 869.
- [50] Aston, J. G.; Menard, D. F.; Mayberry, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 1530.
- [51] Aston, J. G.; Mayberry, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 1888.
- [52] Bennett, G. B.; Mason, R. B.; Alden, L. J.; Roach, J. B. Jr. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 623.
- [53] Kataoka, M.; Ohno, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 3474.
- [54] Taylor, E. C.; Dumas, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2485.
- [55] Rogic, M. M.; Vitrone, J.; Swerdloff, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1156.
- [56] Leis, J. R.; Peña, M. E.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 45.
- [57] Lee, S.; Fuchs, P. L. *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 1442.
- [58] Gao, X.; Zhang, F.; Deng, G.; Yang, L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3664.
- [59] Tokuyama, H.; Cho, H.; Iwama, Y.; Noro, T.; Okano, K. *Heterocycles* **2014**, 88, 1433.
- [60] Claisen, L.; Manasse, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, 22, 526.
- [61] Lynn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 368.
- [62] Lynn, E. V.; Arkley, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1045.
- [63] Mitchell, S.; Carson, S. J. *Chem. Soc.* **1936**, 1005.
- [64] Naylor, M. A.; Anderson, A. W. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 115.
- [65] Müller, E.; Metzger, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1954**, 87, 1282.
- [66] Mackor, A.; Veenland, J. U.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1969**, 88, 1249.
- [67] Mackor, A.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, 89, 151.

- [68] Mackor, A.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 159.
- [69] Mackor, A.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 164.
- [70] Müller, E.; Böttcher, A. E. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3083.
- [71] Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1120.
- [72] Hashimoto, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Chem.-Asian J.* **2006**, *1*, 712.
- [73] Wei, W.-T.; Zhu, W.-M.; Ying, W.-W.; Wu, Y.; Huang, Y.-L.; Liang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5254.
- [74] Wysocki, J.; Teles, J. H.; Dehn, R.; Trapp, O.; Schäfer, B.; Schaub, T. *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 22.
- [75] Lebl, R.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 738.
- [76] Griffiths, O. M.; Ruggeri, M.; Baxendale, I. R. *Synlett* **2020**, *31*, 1907.
- [77] Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M.; Smith, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1159.
- [78] Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
- [79] Barton, D. H. R.; Lier, E. F.; McGhie, J. F. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1031.
- [80] Suginome, H.; Kojima, T.; Orito, K.; Masamune, T. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 291.
- [81] Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430.
- [82] Ishmuratov, G. Y.; Kharisov, R. Y.; Shayakhmetova, A. K.; Botsman, L. P.; Shitikova, O. V.; Tolstikov, G. A. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 643.
- [83] Huang, T.; Yuan, P.-F.; Dong, K.; Zong, Y.-Y.; Liu, C.; Wang, R.-H.; Jin, X.-L.; Liu, Q. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4559.
- [84] Makarycheva-Mikhailova, A. V.; Gushchin, P. V.; Kopylovich, M. N.; Ganebnykh, I. N.; Charushin, V. N.; Haukka, M.; Pombeiro, A. J. L.; Kukushkin, V. Y. *Inorg. Chem. Commun.* **2006**, *9*, 869.
- [85] Yu, J.-T.; Lu, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7397.

(Zhao, C.)