

氢原子转移介导的光催化 C(sp³)—H 键氧化反应进展

黄嘉浩 黄雅豪* 胡鹏*

(中山大学化学学院 绿色化学与分子工程研究所 广东省高等学校功能分子工程基础研究卓越中心
Lehn 功能材料研究所 广州 510006)

摘要 氧化反应是合成化学中一种基础而实用的反应, 实现选择性的高效氧化一直都是合成化学领域的热点. 传统氧化方法面临着选择性差以及活性难以控制等一系列问题. 选择性 C—H 官能团化, 尤其是 C(sp³)—H 键的选择性转化, 可以实现官能团化位点的精确控制, 并且可以在低活性的位点实现反应, 已经在合成化学中展现出巨大的优越性. 将选择性 C(sp³)—H 键官能团转化与氧化反应结合, 是实现高选择性氧化反应的一种新思路. 氢原子转移是目前常用的一种转化 C(sp³)—H 键的方法, 这一过程通常需要光引发或者热引发. 综述了近 5 年氢原子转移介导的光催化 C(sp³)—H 键氧化反应体系的研究进展, 简要介绍了这些新体系的反应机理以及底物适用范围, 并对未来氢原子转移介导的光催化 C(sp³)—H 键氧化反应的发展进行了展望.

关键词 氢原子转移; 光催化; C(sp³)—H 键氧化

Recent Progress in Hydrogen Atom Transfer-Mediated Photocatalytic C(sp³)—H Bond Oxidation

Huang, Jiahao Huang, Yahao* Hu, Peng*

(Lehn Institute of Functional Materials, Guangdong Basic Research Center of Excellence for Functional Molecular Engineering, Institute of Green Chemistry and Molecular Engineering, School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006)

Abstract Oxidation reactions are fundamental and practical processes in synthetic chemistry, and achieving selective and efficient oxidation has been a hot topic in this field. Traditional oxidation methods face several challenges, including poor selectivity and difficulty in controlling reactivity. Selective C—H functionalization, especially the selective transformation of C(sp³)—H bonds, enables precise control over functionalization sites and allows for functionalization at some low-reactivity positions, demonstrating significant advantages in synthetic chemistry. Combining selective C(sp³)—H functionalization with oxidation reactions presents a novel approach for achieving high-selectivity in oxidation processes. Hydrogen atom transfer (HAT) is a commonly used method for transforming C(sp³)—H bonds, typically requiring either photochemical or thermal initiation. This article reviews the progress made in the past five years regarding HAT-mediated photochemical oxidation of C(sp³)—H bonds, briefly introducing the reaction mechanisms and substrate applicability of these new systems, and provides an outlook on the future development of HAT-mediated photochemical C(sp³)—H bond oxidation reactions.

Keywords hydrogen atom transfer; photocatalysis; C(sp³)—H oxidation

氧原子是有机化合物中最常见的杂原子之一. 含氧有机化合物广泛地应用于材料化学、合成化学和药物化学等领域. 氧化反应是最常见的引入氧原子的方法之一. 然而, 传统的氧化方法如过氧化物氧化、高价金属氧化、高价碘化合物氧化等, 常因原子经济性差、成本较高、选择性差、产生大量污染物等问题而受到限制. 因此, 开发具有高选择性和高反应效率的氧化体系一直是

研究的热点领域之一^[1,2].

C—H 键, 尤其是 C(sp³)—H 键, 在有机物中广泛存在, 对 C(sp³)—H 键的直接氧化为合成含氧有机化合物提供了高效、绿色的途径. C—H 键的直接官能团化由于反应路径短, 有利于提高原子经济性和环境友好性, 已成为近几十年来的一大热点领域. 基于过渡金属催化的 C—H 官能团化已经得到了大力发展, 成为合成化学中

* Corresponding authors. E-mail: huangyh55@mail2.sysu.edu.cn; hupeng8@mail.sysu.edu.cn

Received September 14, 2024; revised November 27, 2024; published online January 10, 2025.

Project supported by the Department of Science and Technology of Guangdong Province (Nos. 2019QN01L151, 2023A0505050137, 2022A1515011215).
广东省科技厅(Nos. 2019QN01L151, 2023A0505050137, 2022A1515011215)资助项目.

一条高效的途径^[3-7].

氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT)是一种常见的使 $C(sp^3)-H$ 键均裂的方法^[8]. 在 HAT 过程中, 底物的氢原子转移到另一个高活性自由基氢受体上, 从而实现键的均裂, 使底物形成新的自由基以进行后续反应. 自进入 21 世纪以来, 关于 HAT 方法发展迅速, 并在光催化领域得到广泛应用. 在光激发下, 光催化剂可以介导或直接产生高活性自由基, 进而参与 HAT 过程, 实现对于 $C(sp^3)-H$ 键的官能团化.

在氧化反应中, 常见的氧化剂如图 1 所示, 不同的氧化剂具有不同的优缺点^[9]. 如分子氧(O_2)具有环境友好、储量巨大、易获得和低毒性等优点, 但也存在三线态氧淬灭自由基反应和反应选择性差等缺点; 过硫酸盐廉价、稳定性较高, 但在有机相中的溶解性较差, 限制了其在合成化学的应用. 关于氧化反应的研究已有大量报道^[1,2,10-11], 限于篇幅, 重点聚焦于近五年来 HAT 介导的光催化 $C(sp^3)-H$ 键氧化反应的研究进展, 并对其的亮点和机理进行讨论.

1 过渡金属配合物光催化剂催化的 HAT 介导 $C(sp^3)-H$ 键氧化反应

过渡金属原子因其价态多样性和易于发生氧化还原反应的特性, 被广泛应用于多种化学反应的催化过程. 同时, 过渡金属配合物可以通过调控配体类型和过渡金属中心, 实现对反应性、立体选择性、区域选择性的精确调控. 自 20 世纪偶联反应迅速发展以来^[12-13], 基于过渡金属催化剂的反应就一直是合成化学的研究热点之一. 近年来, 光催化与过渡金属催化协同的研究广泛^[14]. 在可见光催化循环中, 具有特定结构的过渡金属配合物被可见光激发, 处于激发态的过渡金属配合物可以通过单电子转移(Single electron transfer, SET)、质子耦合电子转移(Proton-coupled electron transfer, PCET)、配体-金属电荷转移(Ligand-to-metal charge transfer, LMCT)、金属氢原子转移(Metal-catalyzed hydrogen atom transfer, MHAT)等途径, 产生高活性的自由基以进行后续的反应, 催化剂一般可以通过与底物反应、与氧化剂反应等途径恢复催化活性, 完成催化循环^[14].

近年来, 具有光催化活性的 Ru 和 Ir 配合物的应用逐步深入, 在 HAT 介导的 $C(sp^3)-H$ 键氧化反应中得到

了很多应用.

2022 年, Vedernikov 课题组^[15]报道了一种光催化 HAT 介导的苄基 $C(sp^3)-H$ 键三氟乙酰氧基化反应, 如 Scheme 1 所示. 该反应使用 Ru(II)配合物 $[Ru(bpy)_3]-(PF_6)_2$ 为光催化剂, 奎宁 *N*-氧化物为 HAT 试剂, 三氟乙酸酐为三氟乙酰氧基化试剂, 反应在蓝光照射下进行. 该反应体系对大多数富电子的具有苄基 $C(sp^3)-H$ 键的底物表现出良好的适用性, 而缺电子的 $C(sp^3)-H$ 键无法反应. 对该反应的机理研究实验表明, 激发态的光催化剂对体系内形成的奎宁 *N*-三氟乙酰氧化物进行单电子还原, 形成了具有 HAT 活性的奎宁自由基正离子中间体 **Int 1c**. 苄基 $C(sp^3)-H$ 键通过 HAT 过程形成苄基自由基 **Int 1a** 后, 又进一步被光催化剂氧化形成苄基正离子 **Int 1b**, 光催化剂自身被还原为 Ru(II), 实现催化循环. 苄基正离子 **Int 1b** 与三氟乙酸根离子结合, 实现了苄基 $C(sp^3)-H$ 键的三氟乙酰氧基化.

同年, 郭林和夏吾炯课题组^[16]报道了一种光催化下经由烯基自由基中间体的 1,5-HAT 介导, 实现远端苄基 $C(sp^3)-H$ 键官能团化反应, 如 Scheme 2 所示. 在以 *fac*-Ir(ppy)₃ 为光催化剂、DMSO 为氧化剂的条件下, 该反应可以实现远端苄位 $C(sp^3)-H$ 键氧化成羰基. 对该反应的底物范围探索表明, 该反应对于一系列炔烃都具有良好的适用性, 得到中等到良好的产率, 对多种 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯(NHP esters)也具有很好的兼容性. 对该反应的机理研究表明, 在氧化反应中, 光活酯 **4** 为自由基前体, 与光活化后的催化剂发生 SET 过程产生烷基自由基 **Int 2a**, 烷基自由基与炔基化合物偶联形成烯基自由基中间体 **Int 2b**. 随后, 烯基自由基中间体 **Int 2b** 发生 1,5-HAT 过程形成远端苄基自由基 **Int 2c**, 苄基自由基 **Int 2c** 与 Ir(IV)反应, 被氧化为苄基正离子 **Int 2d**, Ir(IV)被还原为 Ir(III), 实现催化循环, 苄基正离子 **Int 2d** 被 DMSO 氧化, 实现 γ -氧化.

近年来, 廉价过渡金属配合物的光催化活性也被发掘, 并成功应用于分子间 HAT 介导的反应. 过渡金属配合物经过 LMCT 过程产生 $Cl^\bullet$ 、 $RO^\bullet$ 、 $Br^\bullet$ 、 $RS^\bullet$ 等活性自由基, 这些自由基具有高 HAT 反应活性, 可以进行分子间的 HAT 过程. 近期, 基于过渡金属配合物的 HAT 介导光催化 $C(sp^3)-H$ 键氧化反应主要集中于苄基的选

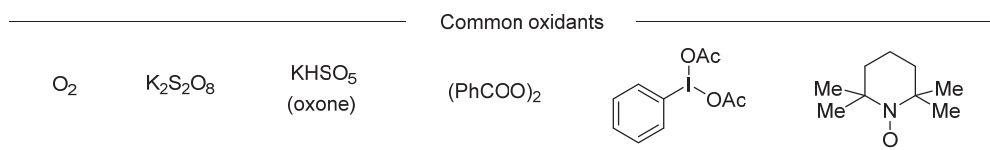
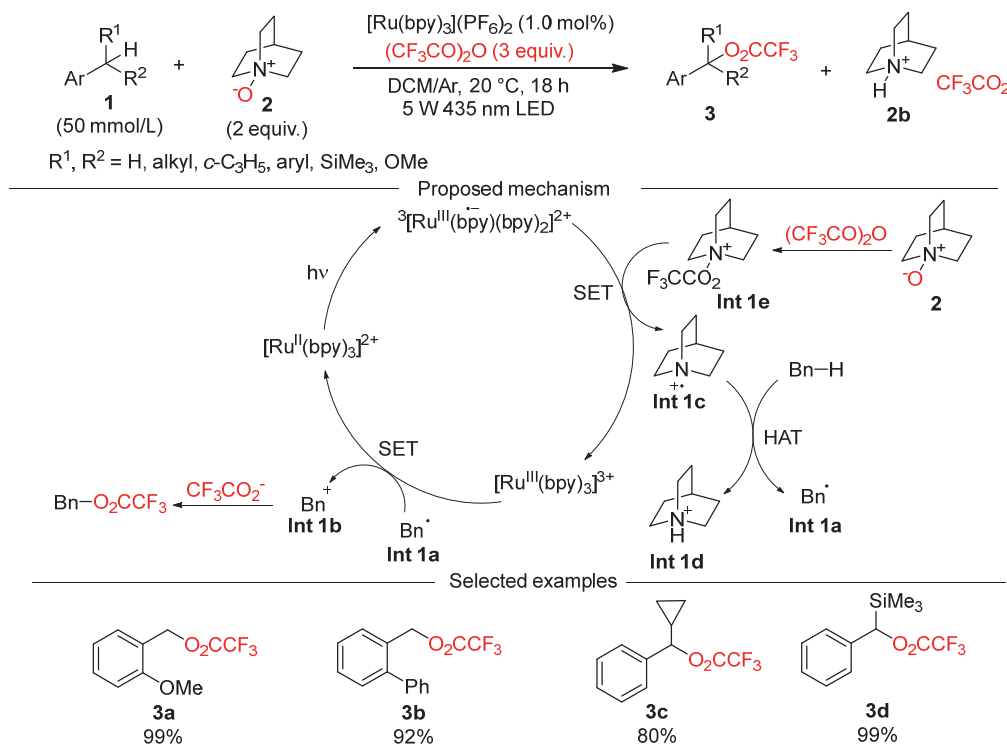
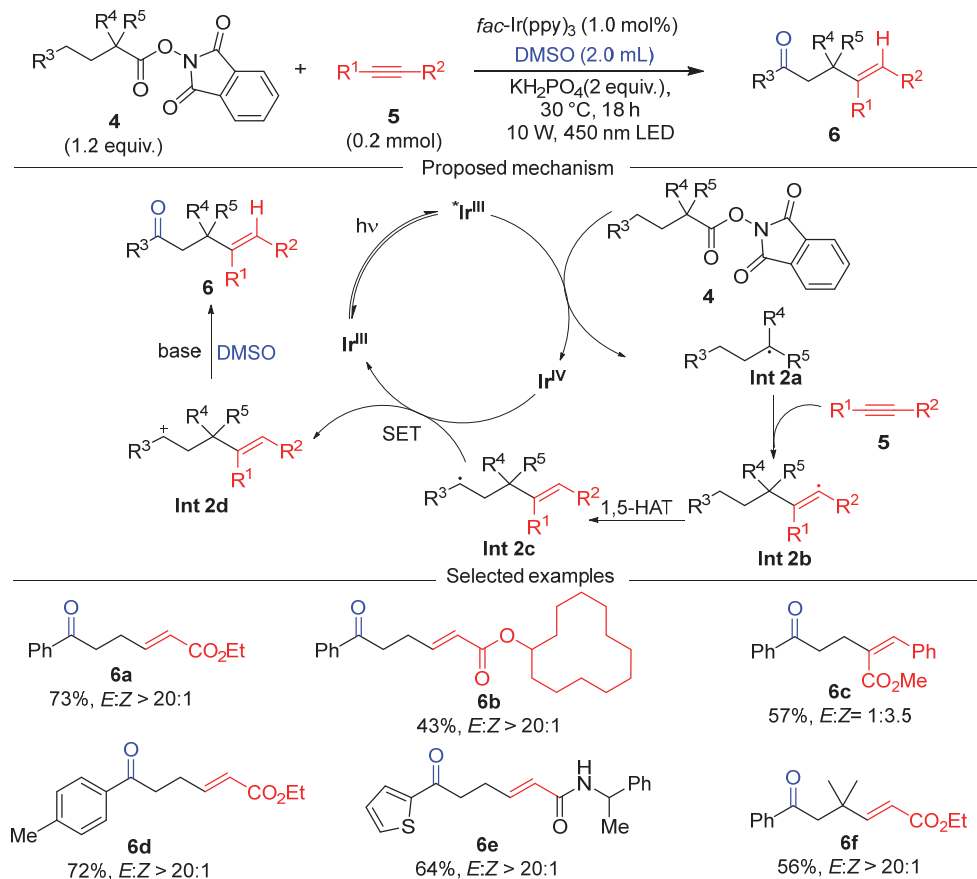


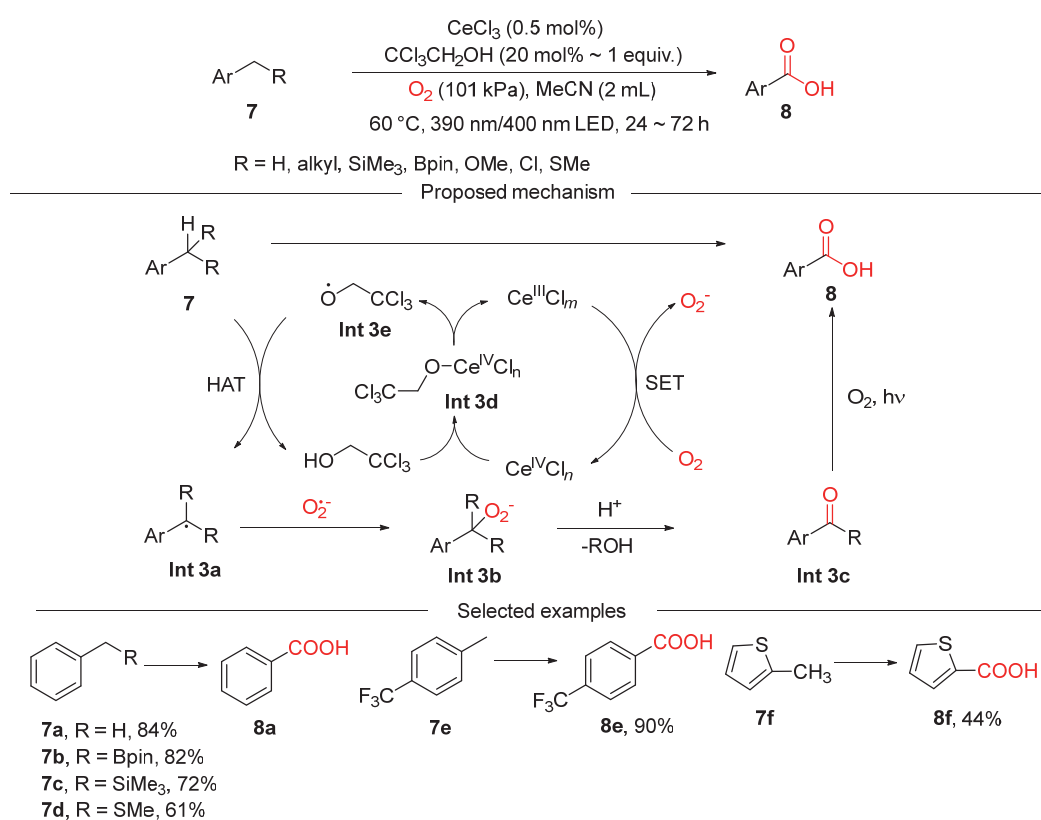
图 1 常用氧化剂
Figure 1 Common oxidants

图式 1 光催化 HAT 介导的苄基 C(sp³)-H 键三氟乙酰氧基化反应Scheme 1 Photocatalytic hydrogen atom transfer (HAT)-mediated benzylic C(sp³)-H trifluoroacetoxylation图式 2 光催化 1,5-HAT 介导远端苄基 C(sp³)-H 键氧化反应Scheme 2 Photocatalytic 1,5-hydrogen atom transfer (HAT)-mediated remote benzylic C(sp³)-H oxidation

择性 C(sp³)—H 键氧化和后续反应的精确控制上。

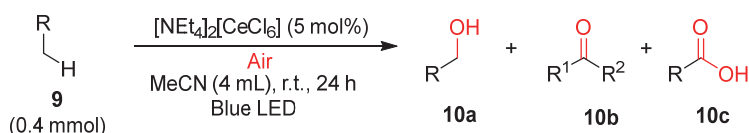
2021 年, 施章杰和左智伟课题组^[17]发展了一种光催化烷基芳烃的氧化反应如 Scheme 3 所示. 该反应使用 CCl₃CH₂OH 为 HAT 试剂前体, CeCl₃ 为光催化剂, O₂ 为氧化剂, 反应在紫光照射下进行. 底物范围探索结果表明, 该反应体系可以实现对于富电子和缺电子芳基烷烃、多取代芳基烷烃、杂环芳基烷烃的苄位氧化生成苯甲酸. 对于苄基硼化物、苄基硅化物、苄基卤化物和苄基醚等的氧化也可以顺利进行. 对该反应的机理研究表明, CeCl₃ 被氧气氧化形成 Ce(IV) 化合物, 随后与 CCl₃CH₂OH 形成配合物并被紫光激发, 发生 LMCT 过程形成烷氧自由基 Int 3e, 该中间体通过分子间 HAT 过程使底物生成苄基自由基 Int 3a, 苄基自由基 Int 3a 结合超氧自由基阴离子, 实现对于苄基 C(sp³)—H 键的氧化. 超氧自由基阴离子来源于氧气对 CeCl₃ 的单电子氧化过程. 2022 年, Walsh 和 Schelter 课题组^[18]使用 [NEt₄]₂[CeCl₆] 为光催化剂和 HAT 试剂、空气为氧化剂, 进一步探索了 Ce-Cl 光催化 HAT 体系对 C(sp³)—H 键氧化反应的活性和选择性, 如 Scheme 4 所示. 对反应的动力学研究表明, 氧化反应的决速步是 LMCT 过程产生 Cl•. 对底物范围的探索表明, 当使用 MeCN 作为溶剂

时, 反应对于富电子芳基烷烃的反应性相对较好, 得到中等到良好收率的氧化产物. 光的波长会影响产物中的醇、醛酮和酸的比例, 以甲苯为模板底物, 无论使用蓝光还是紫光光源, 都只能得到产率为 5% 的苯甲醇产物. 使用波长为 467 nm 的蓝光光源时, 得到苯甲酸和苯甲醛的比例为 1.0 : 1; 使用紫光光源时, 苯甲酸的选择性提高, 苯甲酸与苯甲醛的比例为 1.9 : 1, 加入波长为 330 nm 的 CFL 光源作为额外光源以后, 苯甲酸的选择性进一步提升. 对于五元、六元和七元环烷烃, 反应可以较好地进行, 得到良好到优秀收率的氧化产物. 对于短链饱和烷烃, 该体系很难反应, 仅得到少量产物. 此外, 该体系对于氧化产物的选择性较差. 2023 年, 杨义和左智伟课题组^[19-21]基于之前的研究, 实现了连续流条件下苣-铈协同催化的乙基苯类化合物苄位 C(sp³)—H 键选择性氧化反应^[22], 如 Scheme 5 所示. 对乙基苯类化合物底物范围研究表明, 该体系的官能团兼容性良好, 对于富电子和缺电子乙基苯类化合物都能以良好到优秀的产率得到苯乙酮类产物, 产量为 1.7~8.7 mmol/h. 苣类化合物在这一体系中起到电子给体和受体的作用, 促进 Ce 催化循环的进行. 这一连续流体系的开发为 Ce 配合物光催化体系的工业化应用提供了思路.

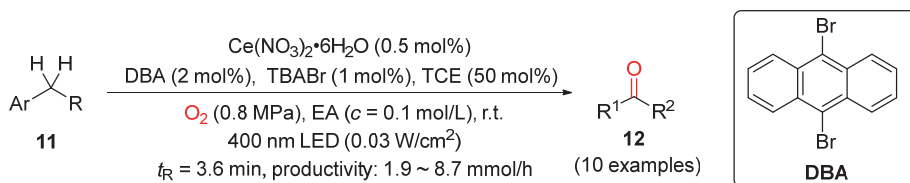


图式 3 CeCl₃ 光催化 HAT 介导苄基 C(sp³)—H 键氧化反应

Scheme 3 Photocatalytic HAT-mediated benzylic C(sp³)—H oxidation using CeCl₃ as a photocatalyst



图式 4 $[\text{NEt}_4]_2[\text{CeCl}_6]$ 光催化 HAT 介导苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键氧化反应
Scheme 4 Photocatalytic HAT-mediated benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ oxidation using $[\text{NEt}_4]_2[\text{CeCl}_6]$ as a photocatalyst



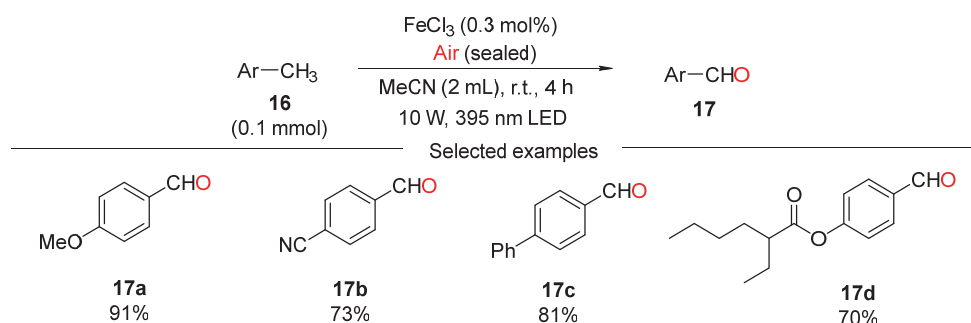
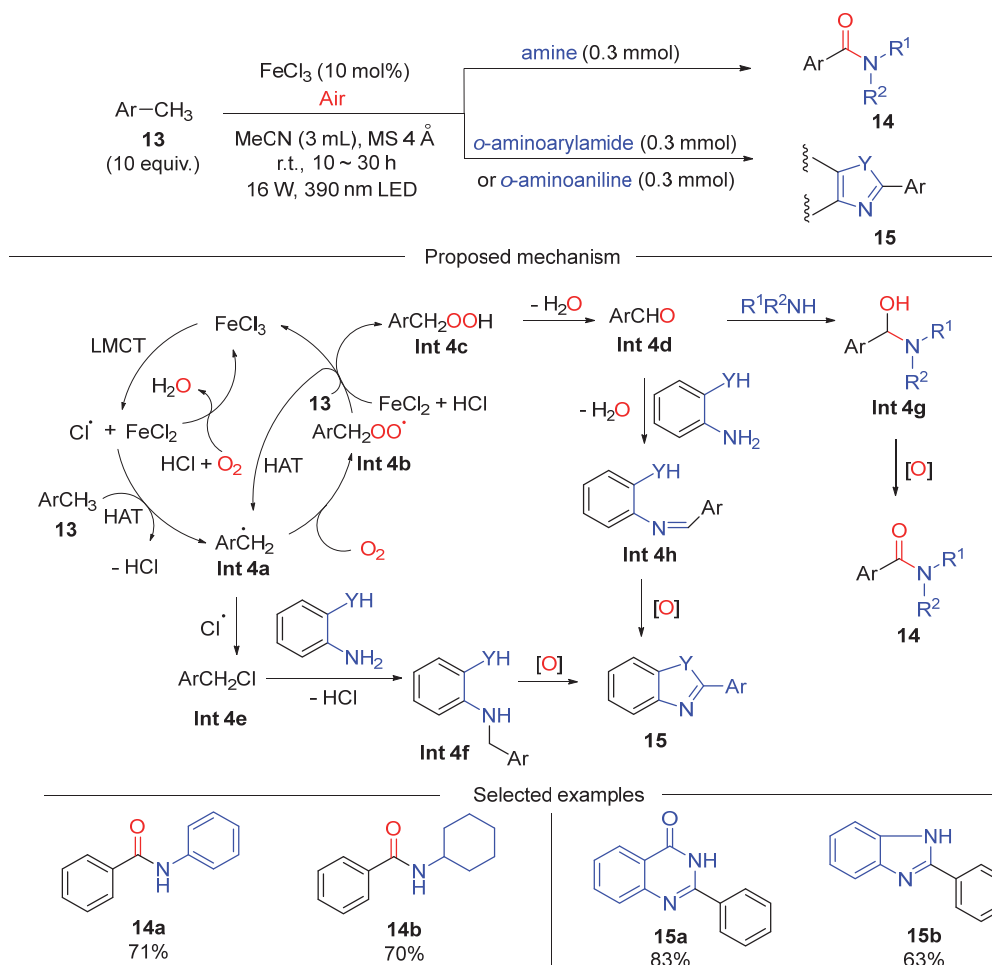
图式 5 连续流条件下蒽-铈协同催化的乙基苯类化合物苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键选择性氧化反应
Scheme 5 Selective benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ oxidation of ethylbenzene derivatives under continuous flow conditions catalyzed by anthracene-cerium synergistic catalysis

在氧化反应中, Fe 配合物易通过 Fenton 反应生成高氧化性自由基, 这种特性虽然赋予了其高反应活性, 但也容易导致过度氧化^[23-24], 因而 Fe 配合物在选择性氧化中的应用面临更多挑战. 近年来, 研究主要集中于苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键的选择性氧化. $[\text{FeCl}_4]^-$ 配合物光激发产生氯自由基用于 HAT 氧化反应的报道几十年前就已经出现^[25], 但是后续研究很少. 2021 年, 曾荣课题组^[26]和胡鹏课题组^[27]分别独立发展了 Fe-Cl 光催化氧化断键体系. Zeng 课题组使用 FeCl_3 作为光催化剂, O_2 为氧化剂, 在 390 nm LED 灯下成功实现了对不同电性基团取代的甲基苯类化合物的氧化, 得到苯甲酸类化合物. 有苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键的烃基苯类化合物, 如异丙苯也可以氧化断键得到苯甲酸. 同时, 当使用聚苯乙烯塑料为底物时, 该体系也可以以良好的产率得到降解氧化产物苯甲酸. Hu 课题组发现在 O_2 或空气氛围, 400 nm LED 灯照射下, 多种铁盐可以催化芳烃的氧化断键或甲苯氧化, 得到苯甲酸, 其中 FeCl_2 的效果最好. 这一体系可以实现多种类型聚苯乙烯类塑料, 包括日常生活塑料的高效降解成苯甲酸, 为聚苯乙烯类塑料的回收利用提供了新思路. 2023 年, Teixeira 课题组^[28]发现使用 FeCl_3 为光催化剂, O_2 为氧化剂, 可以实现将短链的丙烷氧化为丙酮、乙酸和异丙醇等, 进一步证明了 Fe-Cl 光催化氧化体系的高活性. 同年, 林军和金毅课题组^[29]发展了一种铁配合物光催化的苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键氧化酰胺化反应, 如 Scheme 6 所示. 该反应使用 FeCl_3 为光催化剂和 HAT 试剂, 乙腈为溶剂, 甲基苯和胺为底物, 空气为氧化剂, 在紫光照射下进行. 对反应的底物范围研究结果表明, 反应体系可以适用不同电性的甲基芳烃化合物和多种脂肪胺、芳香胺, 得到中等到良好产率的氧化产物. 当芳香胺为缺电子芳胺时产率会略微下降. 当胺为邻位烯胺基取代的芳胺时, 可以生成环状的 1,3-二噁化合物. 对该反应

体系的机理研究结果表明, FeCl_3 被紫光激发后, 通过 LMCT 过程产生 $\text{Cl}^\bullet$, $\text{Cl}^\bullet$ 作为 HAT 试剂实现了苄基的 C-H 活化, 生成苄基自由基 **Int 4a**. 苄基自由基 **Int 4a** 与 O_2 结合生成烷基过氧自由基 **Int 4b**. 烷基过氧自由基 **Int 4b** 既可以作为 HAT 试剂, 又可以作为氧化剂实现 FeCl_3 的催化循环, 形成苄基过氧化物 **Int 4c**. 苄基过氧化物 **Int 4c** 脱水形成醛 **Int 4d**, 醛 **Int 4d** 接受胺的亲核加成, 再被进一步氧化形成酰胺. 当底物胺为邻位烯胺基取代的芳胺时, Jin 课题组^[29]认为苄基自由基通过两种方式形成环状化合物. 第一种方式是先通过上述过程形成醛 **Int 4d**, 醛 **Int 4d** 与胺结合形成亚胺化合物 **Int 4h**, 再发生分子内亲核加成形成二噁结构; 第二种方式是苄基自由基与 $\text{Cl}^\bullet$ 结合生成苄氯 **Int 4e** 以后, 被氨基亲核进攻, 再进一步被氧化形成二噁结构.

邢令宝课题组^[30]在 2024 年发表的 FeCl_3 光催化苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键氧化反应体系则聚焦于将氧化产物控制到醛而不是酸, 如 Scheme 7 所示. 在这一工作中, FeCl_3 同时作为光催化剂和 HAT 试剂, 甲基苯类化合物作为底物, 乙腈作为溶剂, 空气作为氧化剂, 反应在紫光照射下进行. 反应的机理与 Jin 课题组^[29]的工作中的氧化过程基本一致. 敞开体系和封闭体系的对比试验表明, 对氧气的体积进行控制是反应选择性氧化到醛的关键. 底物范围探索实验结果表明, 该反应体系具有良好的官能团兼容性, 可以兼容氰基、酯基和卤素等多种基团, 对于富电子、缺电子的甲基苯化合物均能以优秀的产率和高选择性得到醛.

Cu 化合物光催化氧化体系也有所发展. 2022 年, 万小兵课题组^[31]使用 CuCl_2 为光催化剂, 氧气为氧化剂, 在白光照射下成功实现了 HAT 介导光催化芳香酰胺的氮 α 位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键氧化反应. 当添加 NH_4Cl 为额外氯

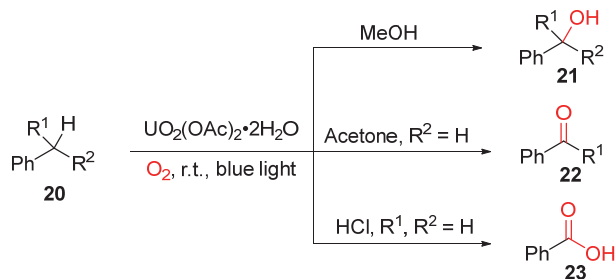


源并使用硝基甲烷为溶剂时,酰胺氮 α 位可以被选择性氧化为羰基. 当使用酸性更强的 HCl 为额外氯源并使用丙酮为溶剂时,可以实现 N -去甲基化反应. 该反应对于缺电子和富电子的芳香酰胺都可以顺利反应,官能团兼容性良好.

开发新的过渡金属光催化体系也是近年来发展的一个方向. 铈酰正离子 UO_2^{2+} 是近几年新型的一种光催化

剂, 实现对于苯环的氧化^[32-34], 但分子层面的光催化机理尚不明确. 2024 年, 苏静课题组^[35]探索了 UO_2^{2+} 催化的可见光介导苯基 C(sp³)-H 键氧化反应的机理, 如 Scheme 8 所示. 理论计算和实验结果表明, UO_2^{2+} 被蓝光激发以后, 起到 HAT 试剂的作用. 整个氧化过程包括四个步骤: HAT 介导的 C-H 键均裂、烷基自由基与三线态氧气的加成、过氧自由基和苯基自由基的偶联以及过氧键均裂. 在反

应体系中先得到醇, 随后醇迅速被氧化为酮或者酸. 通过氧气对 $\text{UO}(\text{OH})^{2+}$ 的氧化反应完成催化循环. 在选择

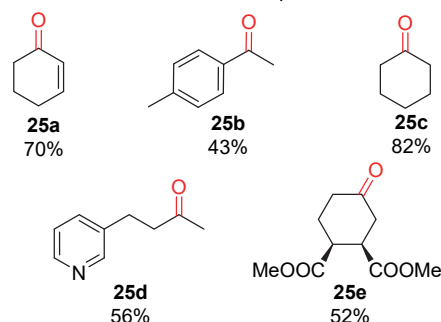
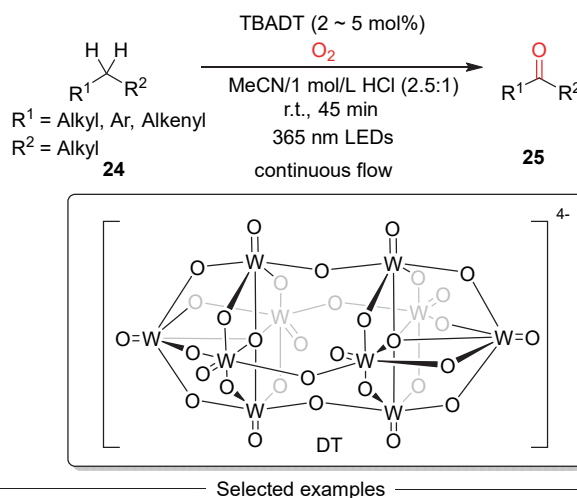


图式 8 UO_2^{2+} 催化的可见光介导苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应
Scheme 8 Visible light-mediated oxidation of benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bonds catalyzed by UO_2^{2+}

性方面, 该反应体系会优先在较弱的 C—H 键发生反应. 对于不同的苄基一级醇和二级醇的底物范围探索实验表明, 该反应体系对于富电子和缺电子的芳环都能发生反应, 生成良好到优秀产率的羧酸或者酮.

十聚钨酸根离子(DT)的化学式为 $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{4-}$, 它是一种新型的光催化剂, 其结构如 Scheme 9 所示. 在光催化反应中, DT 既可以作为 HAT 试剂实现 C—H 键的断裂, 也可以通过 SET 过程与底物作用^[36]. 使用 DT 作为光催化剂催化可见光介导的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键官能团化反应已经有一些报道. 2018 年, Noël 课题组^[37]使用十聚钨酸四丁基铵(TBADT)为光催化剂, 空气为氧化剂, 在近紫外光照射下成功实现了连续流条件下的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应, 如 Scheme 9 所示. 底物探究结果表明该体系可以适用于苄基、烯丙基和非活化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化成羰基, 得到中等到良好产率的产物. 对于非活化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键, 氧化反应会选择性地发生在亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键发生. 此后, 以 DT 为光催化剂催化的 HAT 介导可见光催化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应也有一些进展. 2023 年, Goddard III 和 Gunnoe 课题组^[38]使用 DT 为光催化剂, KCl 和三氟乙酸为官能团化试剂, 在汞灯照射下成功实现了甲烷的氯化或三氟乙酰氧基化反应. 2023 年, Suzuki 课题组^[39]使用十聚钨酸四苯基磷(TPPDT)为光催化剂, 在近紫外光照射下实现了 HAT 介导的光催化酰胺氮 α 位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应, 如 Scheme 10 所示. 对于反应的底物拓展实验证明, 该反应适用于多种芳基、环烷基酰胺, 得到少量到优秀产率的产物. 在作者提出的机理中, 光催化剂 DT 被光激发形成 DT^* , 随后通过 HAT 过程使底物的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键发生断裂, 生成自由基 Int 5a, 自由基 Int 5a 通过两种途径形成最终产物 27. 第一种是自由基与氧气直接结合形成烷基过氧自由基 Int 5b, 随后发生 HAT 过程形成烷基过氧化物 Int 5c, 再脱水形成最终产物 19; 第二种路径是自由基被单电子氧化为亚胺正离子 Int 5d, 随后被 H_2O 亲核进攻形成醇 Int 5e, 醇被

进一步氧化形成最终产物 27.



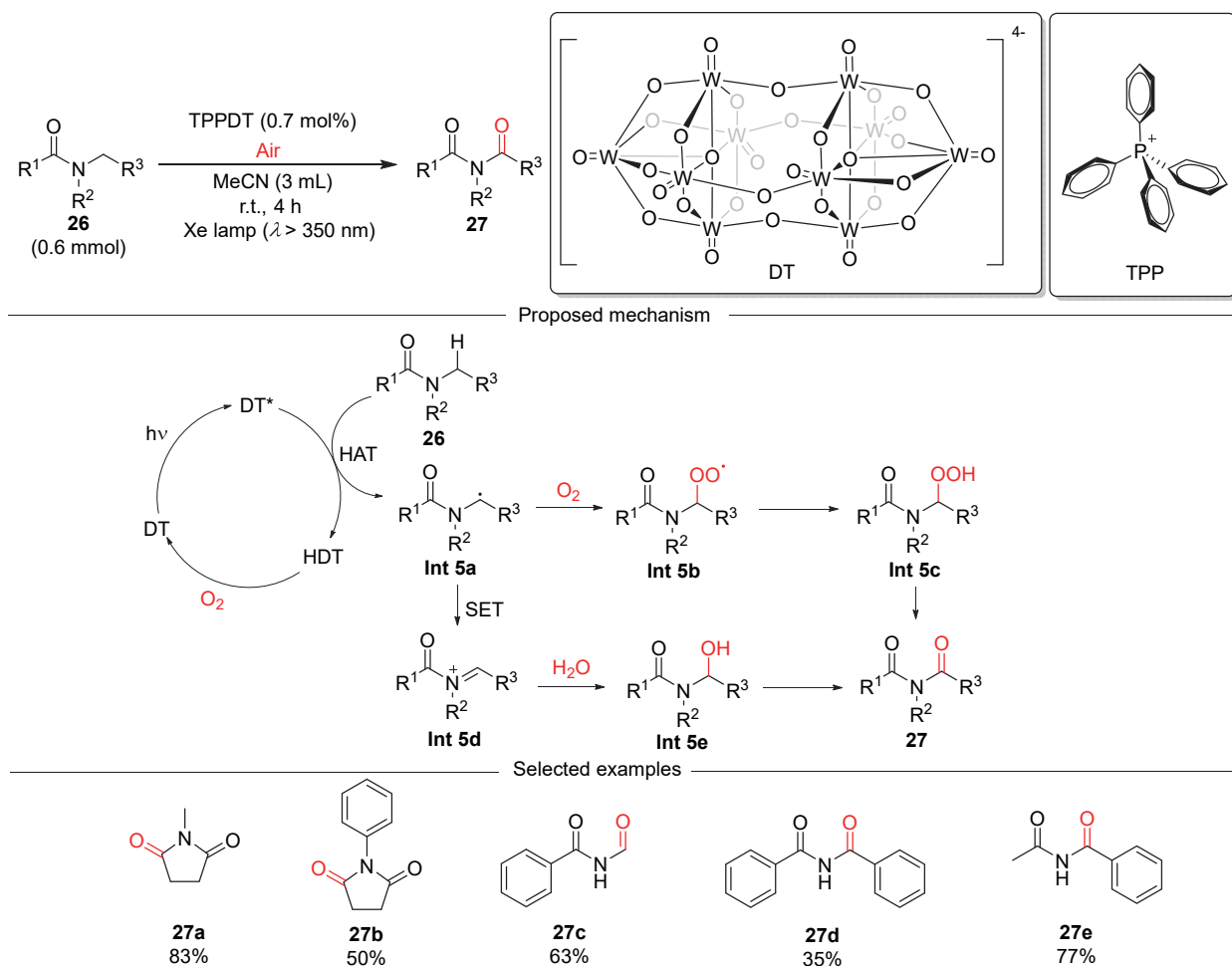
图式 9 DT 催化的可见光介导烯丙基、苄基和非活化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应

Scheme 9 DT-catalyzed visible light-mediated oxidation of allylic, benzylic, and unactivated $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bonds

2 非金属光催化剂催化的 HAT 介导 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应

前文提到过渡金属配合物可以实现对反应性、立体选择性和区域选择性的调控. 但过渡金属配合物也存在一些缺点, 例如产物中即便是痕量的金属残留, 也会显著影响它的生物化学和药物化学活性. 同时, 一些过渡金属元素如 Pd、Os 等, 本身具有高的生物毒性, 限制了这类金属配合物在生物化学、药物化学等领域的应用. 因此, 开发无金属或者无过渡金属的光催化氧化体系, 也是近年来合成化学领域研究的一大热点.

2020 年, 付华课题组^[40]发表了一种 HAT 介导的光催化苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键氧化反应, 该反应使用 O_2 为氧化剂, 三氟甲基亚磺酸钠为光催化剂, 在蓝光照射下进行, 可以将甲基苯类化合物和苯甲醛类化合物氧化为苯甲酸类化合物(Scheme 11). 底物范围研究实验表明, 该反应可以适用于富电子和缺电子的苯环, 得到优秀产率的产物. 机理研究实验表明, 三氟甲基亚磺酸钠与氧气在光作用下形成的具有 S—O—O 三元环的活性中间体 Int 6a

图式 10 DT 催化的可见光介导酰胺氮 α 位 $C(sp^3)$ -H 键氧化反应Scheme 10 DT-catalyzed visible light-mediated oxidation of amide nitrogen α - $C(sp^3)$ -H bonds

是该反应中的光催化剂和 HAT 试剂, 中间体被光激发以后, 进一步被氧气单电子氧化为具有 HAT 活性的 **Int 6c**, 随后通过 HAT 过程使苄基 $C(sp^3)$ -H 键发生断裂生成苄基自由基 **Int 6e**, 苄基自由基结合氧气或者活化的单线态氧形成过氧自由基, 过氧自由基通过 HAT 过程或者 SET 过程形成过氧化物 **Int 6f**, 最后失水形成羰基, 若形成的产物是醛则会进一步氧化成酸。

2022 年, 蔡顺有课题组^[41]发表了一种无金属光催化剂催化的 HAT 介导烯丙基 $C(sp^3)$ -H 键氧化体系, 如 Scheme 12 所示. 该体系使用氧气作为氧化剂、孟加拉玫瑰红(Rose Bengal)为光催化剂, 在蓝光照射下进行. 对底物范围的研究表明, 该实验可以适用于多种未保护三级环状烯丙醇类化合物, 得到良好产率的烯丙基 $C(sp^3)$ -H 键氧化产物, 且该反应体系可以应用于多种药物前体和甾族化合物的烯丙基 $C(sp^3)$ -H 键氧化成羰基. 对反应机理研究结果表明, 光催化剂 Rose Bengal 在反应中起到能量传递(Energy transfer, EnT)的作用, 在蓝光照射下, 激发态的光催化剂通过 EnT 过程把三线态

氧转化为单线态氧, 随后单线态氧氧化 Br^- 形成有 HAT 活性的 $Br^\bullet$, $Br^\bullet$ 通过 HAT 过程实现烯丙基 $C(sp^3)$ -H 键均裂, 形成烯丙基自由基 **Int 7a**, 烯丙基自由基与超氧自由基阴离子结合, 并结合质子形成过氧化物 **Int 7c**, 过氧化物 **Int 7c** 脱水形成最终的氧化产物 α,β -不饱和环酮 **28**.

2023 年, 岳建民课题组^[42]使用 Na_2 -eosin Y 为光催化剂, O_2 为氧化剂, 先经过蓝光照射, 再使用硫脲进行还原, 成功实现了不饱和酮烯丙基 $C(sp^3)$ -H 键羟基化反应, 如 Scheme 13 所示. 这是少有的氧气氧化 $C(sp^3)$ -H 键选择性羟基化反应的报道. 对于反应的条件优化实验表明, 在优化条件下, 该反应体系可以实现高选择性的不饱和酮烯丙基 $C(sp^3)$ -H 键羟基化, 主要产物醇和过度氧化产物酮的比例可以达到 20:1. 对反应的底物范围研究实验表明, 该反应体系的底物适用性良好, 可以用于多种倍半萜、二萜、三萜和甾族化合物等底物的烯丙位羟基化, 得到少量到优秀产率的产物. 当使用简单的六元环不饱和酮时, 反应也可以正常进



Reaction scheme showing the conversion of **31** to **32** using Rose Bengal (0.02 equiv.) and $n\text{Bu}_4\text{NBr}$ (0.2 equiv.) in O_2 , MeCN, $c = 0.04 \text{ mol/L}$, r.t., 4 ~ 8 h, 12 W, 450 nm LED.

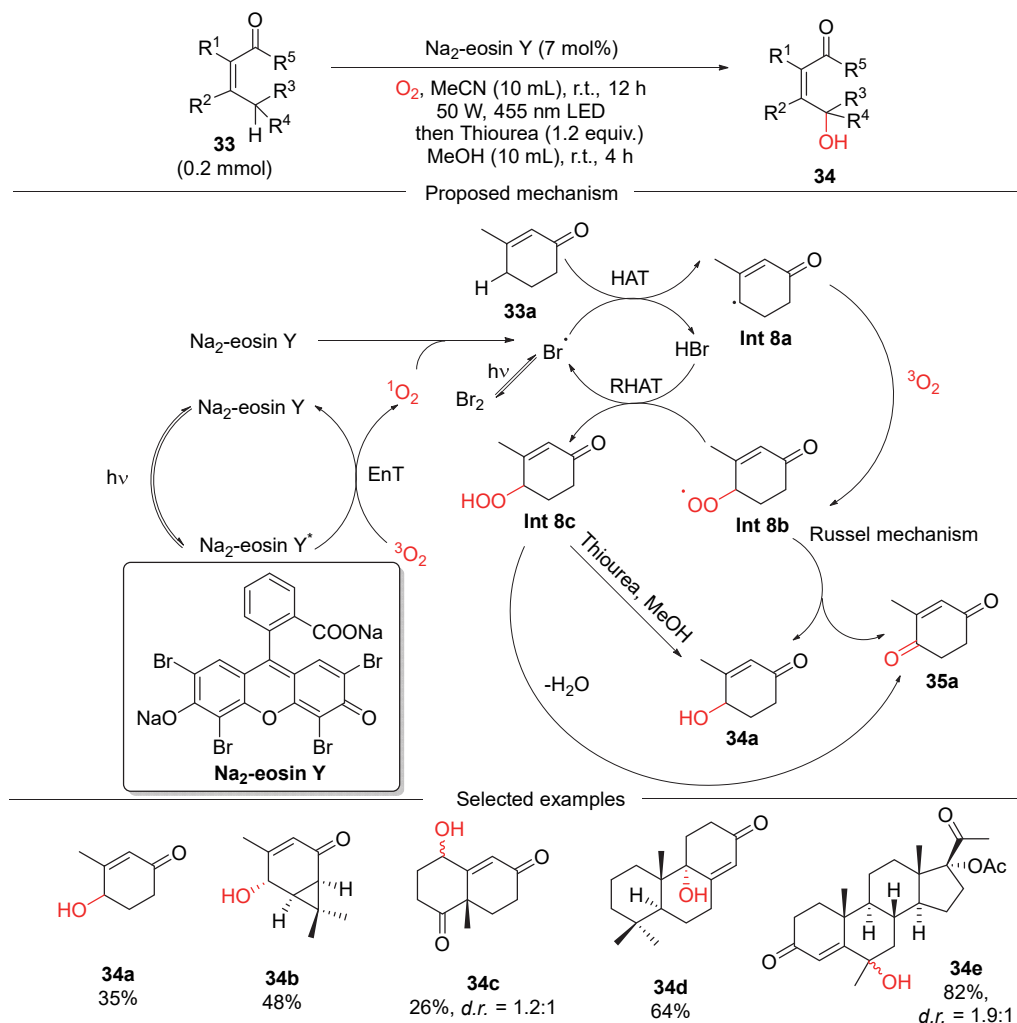
Proposed mechanism:

The mechanism involves the photochemical generation of singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) from Rose Bengal (RB) and molecular oxygen (O_2) under light ($h\nu$). Singlet oxygen reacts with **31** via a HAT process to form Int 7a, which then reacts with O_2^- to form Int 7b. Int 7b is converted to Int 7c, which finally yields the product **32**.

Selected examples:

32a (62%), **32b** (56%), **32c** (89%), **32d** (75%), and **32e** (70%) are shown as examples of the reaction.

Scheme 12 Photocatalytic HAT-mediated allylic C(sp³)—H oxidation using Rose Bengal as a photocatalyst



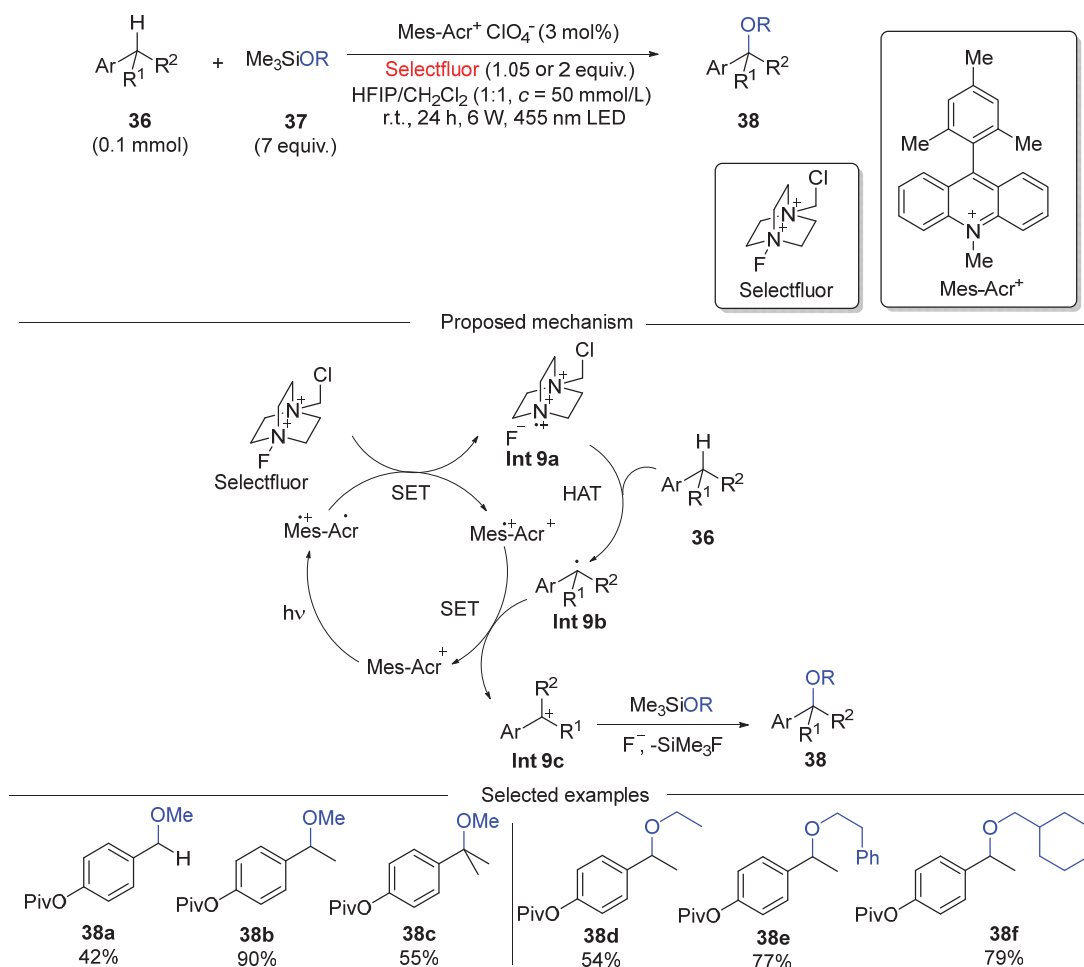
图式 13 Eosin Y 光催化剂催化的 HAT 介导烯丙基 C(sp³)-H 键氧化
 Scheme 13 Photocatalytic HAT-mediated allylic C(sp³)-H oxidation using Eosin Y as a photocatalyst

行, 得到中等产率的产物. 反应的官能团兼容性良好, 可以兼容醛基、酯基、乙酰硫基等多种基团. 作者对该反应在药物后期修饰中的应用进行了探索, 结果表明该方法可以实现多种上市药物的后期羟基化修饰. 对于该反应的机理研究实验表明, 光催化剂在单线态氧作用下解离形成的 Br[•]起到了 HAT 试剂的作用, 选择性对不饱和和酮烯丙基 C(sp³)-H 键进行了拔氢. 氧化反应产生的 C(sp³)-H 键过氧化物 Int 8c 被硫脲还原, 得到羟基化产物 30a. 反应中得到的羰基化副产物 31a 可能来源于过氧化物 Int 8c 的脱水, 以及过氧自由基 Int 8b 的 Russell 型歧化反应.

吡啶鎓盐 Acr⁺是近几年新兴的一种光催化剂. 2024 年, Yamashita 和 Hamashima 等^[43]使用 Mes-Acr⁺ClO₄⁻为光催化剂、Selectfluor 为 HAT 试剂、烷氧基三甲硅烷为甲氧基化试剂, 成功实现了苄基 C(sp³)-H 键的烷氧基化, 如 Scheme 14 所示. 该反应的底物适用性和官能团兼容性良好. 在作者提出的机理中, 光催化剂被蓝光

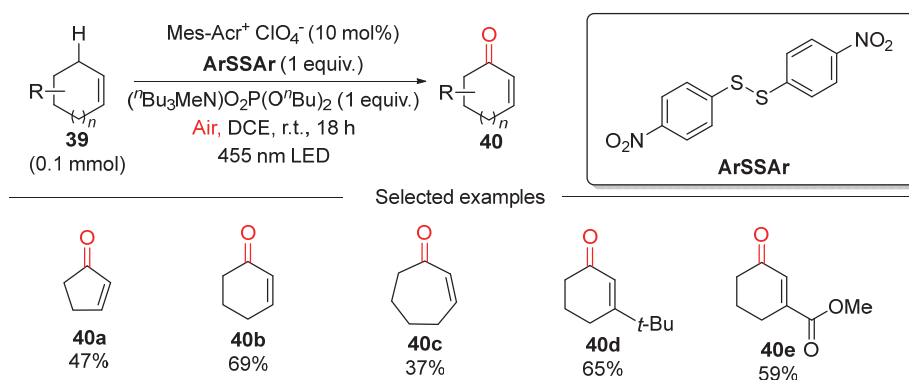
活化以后, 通过 SET 过程使 Selectfluor 脱 F⁻, 并生成具有 HAT 活性的自由基正离子 Int 9a. 自由基正离子 Int 9a 通过 HAT 过程使底物形成苄基自由基 Int 9b 后, 苄基自由基 Int 9b 与光催化剂发生 SET 过程完成催化循环, 自身被氧化成苄基正离子 Int 9c, 随后接受烷氧基的亲核进攻, 形成烷氧基化产物 34. 同年, Alemán 和 Mancheño 等^[44]使用相同的光催化剂, 双(4-硝基苯基)二硫醚为 HAT 试剂, 空气为氧化剂, 实现了光催化 HAT 介导的烯丙基 C(sp³)-H 键氧化反应, 如 Scheme 15 所示. 反应在蓝光照射下进行, 并需要额外加入碱促进反应. 对于反应的底物范围研究表明, 该体系适用于环戊烯、环己烯和环庚烯的烯丙位氧化, 并且可以兼容酯基、甲氧基等基团.

在前文中提到, 近年来过渡金属卤化物在可见光激发下通过 LMCT 过程产生氯自由基的报道较多, 而与此同时, 在无金属的条件下使用非金属卤化物作为 HAT 试剂参与光催化氧化反应的方向也备受关注. 2021 年,



图式 14 Mes-Acr⁺ClO₄⁻光催化 HAT 介导苄基 C(sp³)-H 键的烷氧基化反应

Scheme 14 Photocatalytic HAT-mediated alkoxylation of benzylic C(sp³)-H bonds using Mes-Acr⁺ClO₄⁻ as a photocatalyst

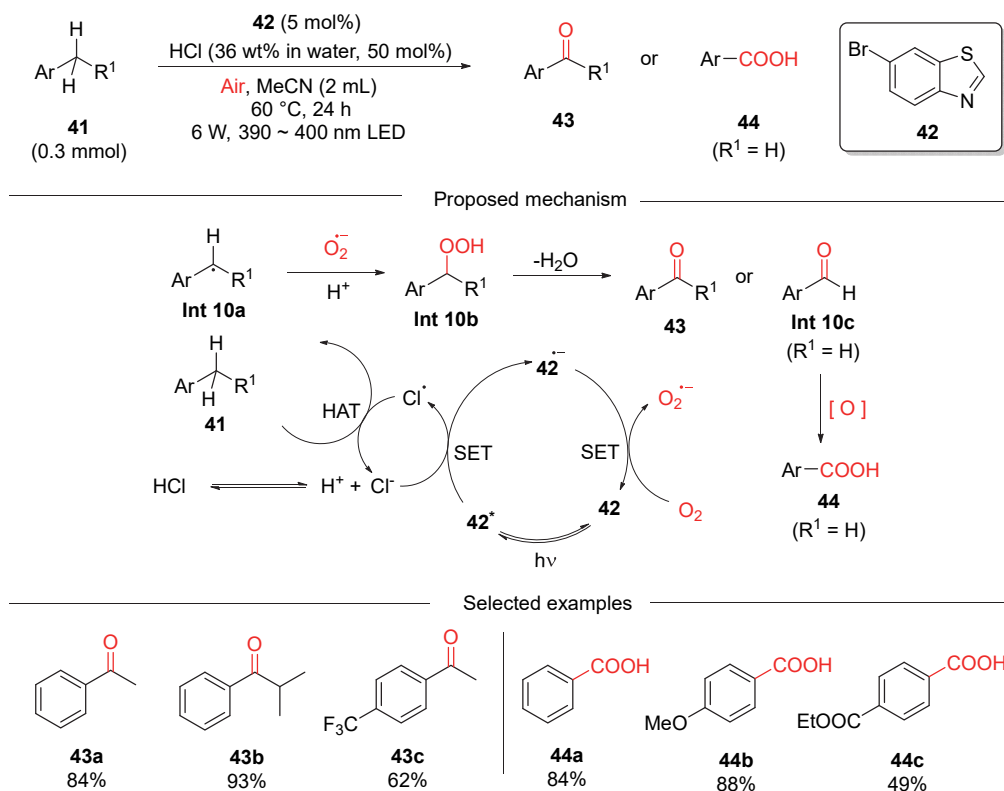


图式 15 Mes-Acr⁺ClO₄⁻光催化 HAT 介导烯丙基 C(sp³)-H 键的氧化反应

Scheme 15 Photocatalytic HAT-mediated oxidation of allylic C(sp³)-H bonds using Mes-Acr⁺ClO₄⁻ as a photocatalyst

汪清民课题组^[45]使用 HCl 为 HAT 试剂, 空气为氧化剂, 在紫光照射下实现了苄基 C(sp³)-H 键氧化反应, 该反应可以实现多种不同底物的苄基 C(sp³)-H 键氧化, 可以兼容卤原子、甲氧基、氰基、硝基等多种官能团. 2022 年, 李建军课题组^[46]实现了类似的可见光催化苄基

C(sp³)-H 键氧化反应, 该反应使用 6-溴苯并[d]噻唑为光催化剂, HCl 为 HAT 试剂, 空气为氧化剂, 反应在紫光照射下进行, 如 Scheme 16 所示. 对反应体系的底物范围研究实验表明, 当苄基 C(sp³)-H 键属于 1° C-H 键时, 氧化反应会直接生成酸; 属于 2° C-H 键时, 氧



图式 16 6-溴苯并[d]噻唑光催化 HAT 介导苄基 C(sp³)—H 键的氧化反应

Scheme 16 Photocatalytic HAT-mediated oxidation of benzylic C(sp³)—H bonds using 6-bromobenzo[d]thiazole as a photocatalyst

化反应停留在酮。对于多种富电子和缺电子基团取代的苯环，如甲氧基、酯基、氰基、卤原子和三氟甲基等，以及部分杂原子芳环，如噻吩环，该反应都具有良好的兼容性，得到中等到优秀产率的氧化产物。机理研究表明，光催化剂被光激发以后，对 Cl⁻进行单电子氧化，产生具有 HAT 活性的 Cl•，随后 Cl•通过 HAT 过程实现苄基 C(sp³)—H 键断裂，将底物 45 转化为苄基自由基 Int 10a。苄基自由基 Int 10a 与超氧自由基负离子结合，从而实现苄基 C(sp³)—H 键氧化。超氧自由基来源于氧气对还原态光催化剂的单电子氧化反应。

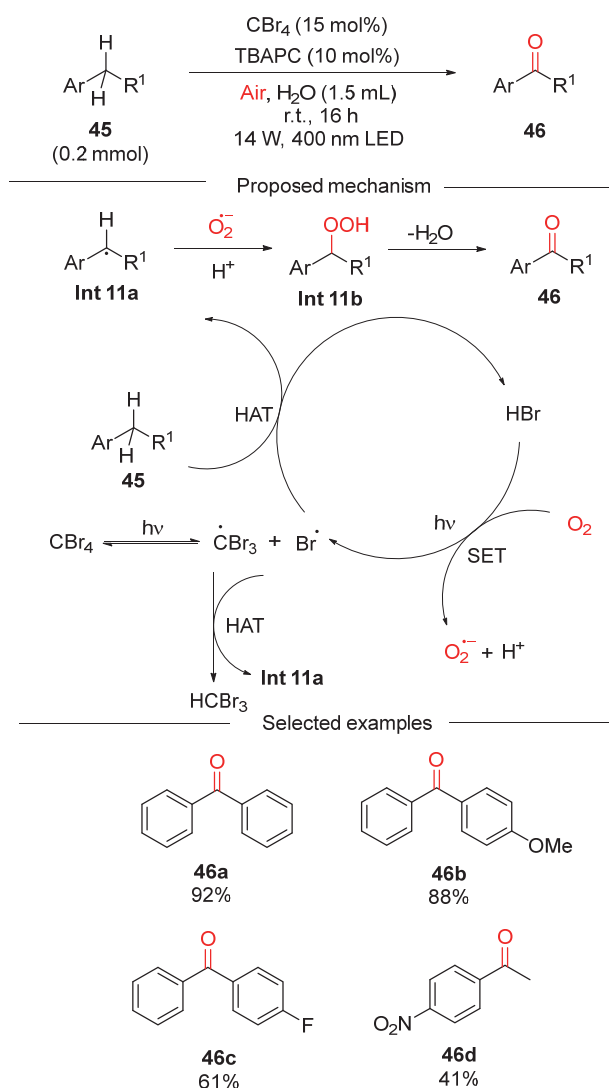
除了非金属氯化物以外，非金属溴化物也是常见的 HAT 试剂。2022 年，刘宁课题组^[47]发表了一种可见光催化 HAT 介导苄基 C(sp³)—H 键的氧化反应，如 Scheme 17 所示。该反应使用 CBr₄ 为催化剂和 HAT 试剂，空气为氧化剂，在紫光照射下进行，将苄基 C(sp³)—H 键氧化到酮。在优化实验中，刘宁课题组发现加入四丁基高氯酸铵(tetra-butylammonium perchlorate, TBAPC)可以提高氧化反应的产率。底物范围研究表明，该反应可以兼容甲氧基、卤原子、硝基和氰基等多种取代基，并且对于二苯甲烷的氧化反应可以实现克级制备。2024 年，刘尊奇和陈建宾课题组^[48]使用 NH₄Br 为 HAT 试剂，氧气为氧化剂，氙灯为光源，在光照和 50 °C 下反应，成

功实现了光催化 HAT 介导苄基 C(sp³)—H 键氧化，将甲基苯类化合物高选择性地氧化为苯甲酸类化合物。

3 总结与展望

对近几年氢原子转移介导的光催化 C(sp³)—H 键氧化反应的进展进行了综述，这部分只占氧化反应很小一部分，是一个处于发展中的新方向。在光催化剂方面，越来越脱离传统的贵金属光催化体系的局限，以 Ce、Fe 等廉价过渡金属元素为中心的新型光催化体系不断发展。此外，有机光催化剂也被越来越多地应用到此类反应，吡啶鎓盐等新的光催化体系在光催化 C(sp³)—H 键氧化反应的应用也在持续推进。在氧化剂的选择方面，氧气的使用最为广泛，符合现代绿色化学对氧化反应的要求。与传统氧化反应相比，可控的光催化条件也使反应条件更加温和，并减少对环境有危害的化合物生成，同时也提高了反应选择性，拓宽了底物范围。

然而，目前还面临很多反应发展的困境。在底物的类型上，主要集中于富电子苄基 C(sp³)—H 键和烯丙基 C(sp³)—H 键，对非活化的 C(sp³)—H 键选择性氧化反应还缺乏手段，而这恰恰是最有吸引力和最有应用前景的部分。在氧化程度上，目前依然难以控制，主要氧化产物是酮、羧酸及羧酸衍生物，以醛和醇为主产物的报道



图式 17 CBr₄ 光催化 HAT 介导苯基 C(sp³)–H 键的氧化反应
Scheme 17 Photocatalytic HAT-mediated oxidation of benzylic C(sp³)–H bonds using carbon tetrabromide as a photocatalyst

较少。通过选择性氧化反应得到醇在合成化学和大宗化学品制备中有重要的应用,但目前依旧是光催化 C(sp³)–H 键氧化反应的一大难题,当前的解决方案主要是将反应中生成的过氧化物还原为醇。总体而言,目前光催化 HAT 介导的 C(sp³)–H 键氧化反应还是局限于传统氧化反应的范畴,对于氧化反应最关键的区域选择性、氧化程度和立体控制等方面还没有得到充分发展。通过发现更多具有选择性的光催化剂、发现具有选择性氧化能力的氧化剂,将过渡金属光催化剂与不对称配体结合运用等途径,实现氧化反应的区域选择性、氧化程度选择性、立体化学控制,可能是未来光催化 C(sp³)–H 键氧化反应的发展方向。

光催化 C(sp³)–H 键氧化反应的条件温和、选择性强、有可能实现多种类型的控制性氧化,在未来,相信

光催化 C(sp³)–H 键氧化反应的相关研究还会不断深入和拓展,更好服务于合成化学、药物化学和大宗化学品合成等领域。

References

- [1] Liu, J.; Guðmundsson, A.; and Bäckvall, J. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 15686.
- [2] Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362.
- [3] Chan, H. S. S.; Lu, Y.; Yu, J.-Q. *Nat. Synth.* **2024**, *3*, 752.
- [4] Li, Z.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 25948.
- [5] Hu, L.; Meng, G.; Chen, X.; Yoon, J. S.; Shan, J.-R.; Chekshin, N.; Strassfeld, D. A.; Sheng, T.; Zhuang, Z.; Jazzar, R.; Bertrand, G.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 16297.
- [6] Chambers, R. K.; Zhao, J.; Delaney, C. P.; White, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 417.
- [7] Tanwar, L.; Börgel, J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17983.
- [8] Zhang, J.; Rueping, M. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 4099.
- [9] Reed, N. L.; Yoon, T. P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2954.
- [10] Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381.
- [11] Borthakur, I.; Kumari, S.; Kundu, S. *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 11987.
- [12] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707.
- [13] Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587.
- [14] Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485.
- [15] Hitt, M.; Vedernikov, A. N. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7737.
- [16] Luo, M.; Zhu, S.; Shi, C.; Du, Y.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6560.
- [17] Wang, C.-C.; Zhang, G.-X.; Zuo, Z.-W.; Zeng, R.; Zhai, D.-D.; Liu, F.; Shi, Z.-J. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 1487.
- [18] Wang, Y.-H.; Yang, Q.; Walsh, P. J.; Schelter, E. J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2612.
- [19] Hu, A.; Guo, J.-J.; Pan, H.; Zuo, Z. *Science* **2018**, *361*, 668.
- [20] Hu, A.; Chen, Y.; Guo, J.-J.; Yu, N.; An, Q.; Zuo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13580.
- [21] Du, J.; Yang, X.; Wang, X.; An, Q.; He, X.; Pan, H.; Zuo, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 5370.
- [22] Xu, Y.; Pan, H.; Yang, Y.; Zuo, Z. *Acta Chim. Sinica* **2023**, *81*, 435 (in Chinese).
(徐袁利, 潘辉, 杨义, 左智伟, 化学学报, **2023**, *81*, 435.)
- [23] Fenton, H. J. H. *J. Chem. Soc. Trans.* **1894**, *65*, 899.
- [24] Lin, Y.; Qiao, J.; Sun, Y.; Dong, H. *J. Environ. Sci.* **2025**, *147*, 114.
- [25] Shulpin, G. B.; Kats, M. M. *React. Kinet. Catal. Lett.* **1990**, *41*, 239.
- [26] Zhang, G.; Zhang, Z.; Zeng, R. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3225.
- [27] Wang, M.; Wen, J.; Huang, Y.; Hu, P. *ChemSusChem* **2021**, *14*, 5049.
- [28] Rogolino, A.; Filho, J. B. G.; Fritsch, L.; Ardisson, J. D.; da Silva, M. A. R.; Atta Diab, G. A.; Silva, I. F.; Moraes, C. A. F.; Forim, M. R.; Bauer, M.; Kühne, T. D.; Antonietti, M.; Teixeira, I. F. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 8662.
- [29] Yang, Y.; Yu, X.; He, N.; Huang, X.; Song, X.; Chen, J.; Lin, J.; Jin, Y. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 10299.
- [30] Cui, J.; Niu, K.-K.; Zhang, R.-Z.; Liu, H.; Yu, S.; Xing, L.-B. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 4310.
- [31] Lian, P.; Li, R.; Wang, L.; Wan, X.; Xiang, Z.; Wan, X. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 4924.
- [32] West, J. G.; Bedell, T. A.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8923.
- [33] Wu, L.; Cao, X.; Chen, X.; Fang, W.; Dolg, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11812.
- [34] Hu, D.; Zhou, Y.; Jiang, X. *Natl. Sci. Rev.* **2022**, *9*, nwab156.

- [35] Zhang, S.-Y.; Tang, S.-B.; Jiang, Y.-X.; Zhu, R.-Y.; Wang, Z.-X.; Long, B.; Su, J. *Inorg. Chem.* **2024**, *63*, 2418.
- [36] Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2232.
- [37] Laudadio, G.; Govaerts, S.; Wang, Y.; Ravelli, D.; Koolman, H. F.; Fagnoni, M.; Djuric, S.W.; Noël, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4078.
- [38] Musgrave, C. B.; III, Olsen, K.; Liebov, N. S.; Groves, J. T.; Goddard, W. A.; Gunnoe, T. B. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 6382.
- [39] Gu, C.; Yatabe, T.; Yamaguchi, K.; Suzuki, K. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 4906.
- [40] Zhu, X.; Liu, Y.; Liu, C.; Yang, H.; Fu, H. *Green Chem.* **2020**, *22*, 4357.
- [41] Liu, C.; Liu, H.; Zheng, X.; Chen, S.; Lai, Q.; Zheng, C.; Huang, M.; Cai, K.; Cai, Z.; Cai, S. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 1375.
- [42] Zheng, C.-Y.; Yue, J.-M. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 2399.
- [43] Yamashita, K.; Kawahara, F.; Hamashima, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202300662.
- [44] Rohlf, T.; Gerken, L.; Nova-Fernández, J. L.; Malagón, S.; Uygur, M.; Cabrera, S.; Alemán, J.; Mancheño, O. G. *Synlett* **2024**, *35*, 1047.
- [45] Niu, K.; Shi, X.; Ding, L.; Liu, Y.; Song, H.; Wang, Q. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102326.
- [46] Xu, N.; Peng, X.; Luo, C.; Huang, L.; Wang, C.; Chen, Z.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 142.
- [47] Bo, C.; Li, M.; Chen, F.; Liu, J.; Dai, B.; Liu, N. *ChemSusChem* **2024**, *17*, e202301015.
- [48] Wang, P.; Gao, W.; Chen, M.; Ge, Y.; Ma, L.; Wang, L.; Guo, B.; Zhao, Z.; Zhou, J.; Tan, X.; Li, Y.; Liu, Z.; Chen, J. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202400251.

(Lu, Y.)