

长饬远馭：自由基参与1,5-氢迁移引发的远程C(sp³)—H键官能团化研究进展

侯馨怡¹, 闫芹芹^{1,*}, 刘菲², 孙凯^{2,*}, 李泽江^{1,*}

¹ 河北大学化学与材料科学学院, 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 新型药物制剂与辅料全国重点实验室, 河北省化学生物学重点实验室, 河北 保定 071002

² 烟台大学化学化工学院, 山东 烟台 264005

摘要: 自由基反应作为有机化学研究的重要手段, 在合成化学领域扮演着重要角色。自由基介导的1,5-氢迁移(HAT)是对远程未活化C(sp³)—H键官能团化的有效策略, 具有良好的区域选择性和原子经济性。同时, 相关研究也取得了突破性进展。本文由“长饬远馭”的典故引入, 基于金属催化、可见光催化及协同催化下, 对自由基介导的1,5-HAT引发的远程C(sp³)—H键的直接官能团化进行较为详细的阐述。

关键词: 1,5-HAT; 自由基; C(sp³)—H键活化; 远程官能团化

中图分类号: G64; O6

Advances in the Functionalization of Remote C(sp³)—H Bonds via Radical-Mediated 1,5-Hydrogen Atom Transfer

Xinyi Hou¹, Qinqin Yan^{1,*}, Fei Liu², Kai Sun^{2,*}, Zejiang Li^{1,*}

¹ Key Laboratory of Chemical Biology of Hebei Province, State Key Laboratory of New Pharmaceutical Preparations and Excipients, Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis of the Ministry of Education, College of Chemistry and Materials Science, Hebei University, Baoding 071002, Hebei Province, China.

² College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai 264005, Shandong Province, China.

Abstract: Radical reactions are pivotal in organic chemistry, playing a significant role in synthetic methodologies. Radical-mediated 1,5-hydrogen atom transfer (HAT) represents an effective strategy for the functionalization of remote unactivated C(sp³)—H bonds, exhibiting excellent regioselectivity and atomic economy. Recent studies in this area have achieved breakthrough results. This review draws upon the allusion of “长饬远馭” (Chang Pei Yuan Yu) to provide a detailed discussion on the direct functionalization of remote C(sp³)—H bonds initiated by radical-induced 1,5-HAT under metal-catalyzed, visible light-catalyzed, and synergistic catalytic conditions.

Key Words: 1,5-HAT; Free radical; C(sp³)—H bond activation; Remote functionalization

刘勰在《文心雕龙·通变》写道：“然后拓衢路，置关键，长饬远馭，从容按节。”形容只有掌握事物的关键，才能操纵长长的缰绳驾驭着骏马向远方驰骋，用来比喻能够远距离操纵，控制他人或物。受到该典故的启发，远端C—H键的官能团化也就更容易理解了。

收稿: 2024-04-11; 录用: 2024-06-25; 网络发表: 2024-08-05

*通讯作者, Emails: yanqin_9397@126.com (闫芹芹); sunk468@nenu.edu.cn (孙凯); lizejiang898@126.com (李泽江)

基金资助: 国家自然科学基金(21702044, 21801007); 河北省自然科学基金(B2022201059); 河北大学自然科学多学科交叉研究计划资助项目(DXK202308); 河北省创新能力提升计划项目(22567632H); 教育部产学研合作协同育人项目(230703221253224); 山东省青创团队(2021KJ066)

C—H键是构筑有机化合物的重要结构单元，系列发展基于C—H键活化策略的转化研究，可以简化反应原料，缩短反应流程，具有绿色、经济、高效等特点，在医药、化工等领域具有重要的意义^[1]。C—H键活化是合成方法学中的一项巨大成就。与邻位C—H键活化相比，远程C—H键官能团化是构建复杂分子的有力策略，更富有挑战性^[2]。其中，Hofmann-Löffler-Freytag (HLF)型反应是最早进行远程C—H官能团化的经典体系，是远程定向C—H官能团化反应的先驱性工作^[3]。本文着重介绍底物 δ 位的HLF型及其相关类型反应。该反应类型是以底物**1**中N—X (X = F, Cl, Br或H)键在加热或紫外光的作用下发生异裂，生成氮中心自由基**A**，该自由基经分子内1,5-氢迁移(HAT)从 δ 位点的碳原子中攫取氢，生成相应的碳中心自由基**B**，中间体**B**与其他自由基受体作用生成最终产物**C**(如图1所示)。

笔者认为，通过学习“长轡远驭”的典故，能够使学生对远端C—H键官能团化有更深刻的认识与理解；同时，将传统知识与现代有机化学发展相结合，不仅增添了学习的趣味性，也有助于学生了解更多科学发展现状。此外，该综述对学生创新实践能力的培养有一定的指导意义。

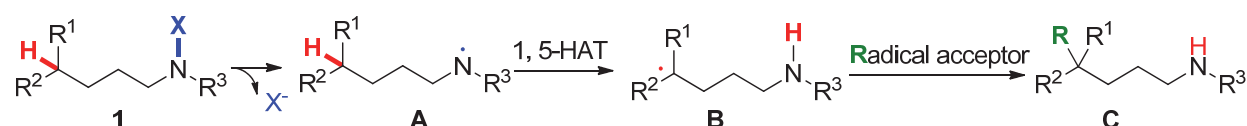


图1 HLF型及其相关类型反应的可能历程

1 自由基介导1,5-HAT策略对远程C(sp³)-H键的官能团化研究进展

1.1 可见光催化反应

可见光催化有机反应是合成化学中的热点方向之一，具有反应条件温和、设备简单、绿色、经济等优点。近年来，可见光作为清洁、可再生能源在有机合成中得到了广泛应用。

2016年，Tomislav Rovis课题组^[4]报道了一种可见光诱导选择性活化酰胺远端C(sp³)-H键，从而构筑新的C—C键的反应。该体系选择酰胺**2**与烯炔**3**为底物，以Ir(dF-CF₃ppy)₂dtbbpyPF₆为光催化剂，以K₃PO₄作为碱的情况下进行反应，生成新的系列烷基化酰胺类产物**4**(如图2所示)。其中，从光敏剂和底物酰胺的氧化还原电位对比($E_{1/2}$ red[*Ir(III)/Ir(II)] = +1.21 V, 酰胺 E_p = +0.77 V, vs. SCE)，光敏剂在光照及碱作用下可以促使酰胺**2**顺利产生相应的氮中心自由基**A**，经历1,5-氢迁移获取新的碳中心自由基**B**。其与底物烯炔**3**发生自由基加成及后续单电子转移后得到最终产物**4**(如图3所示)。

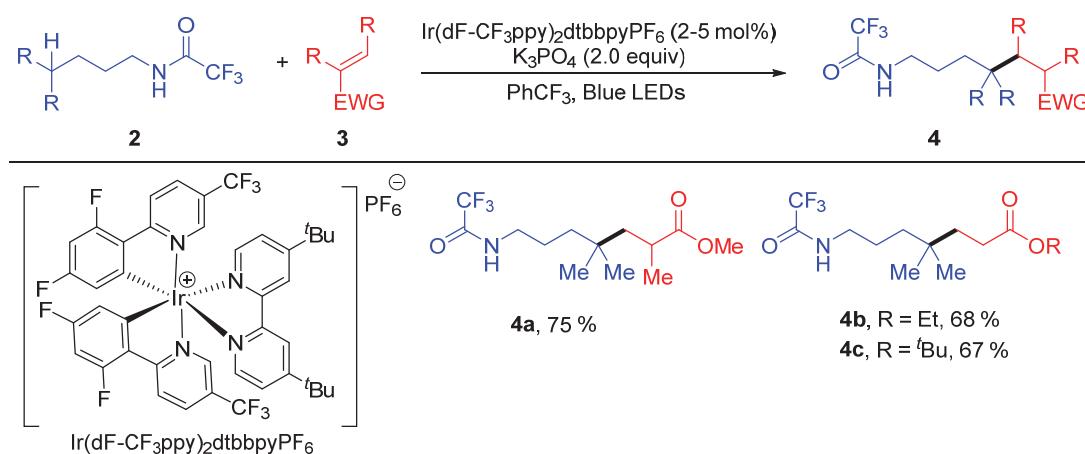


图2 铱催化酰胺类 δ -C(sp³)-H的烷基化反应

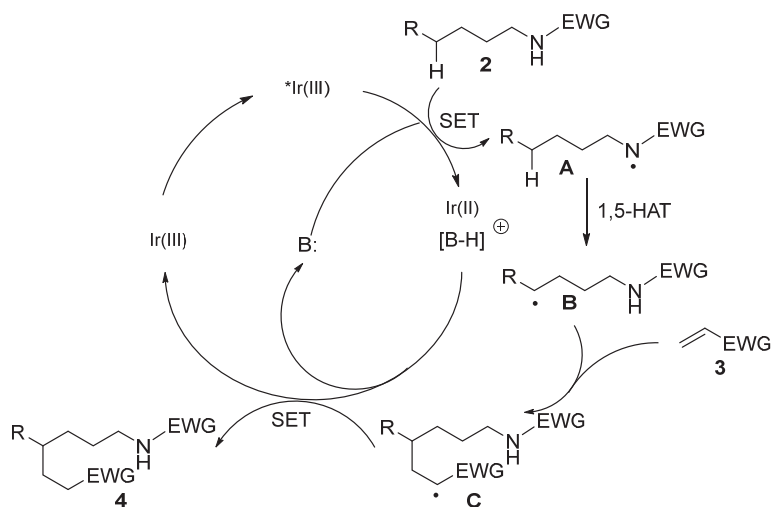
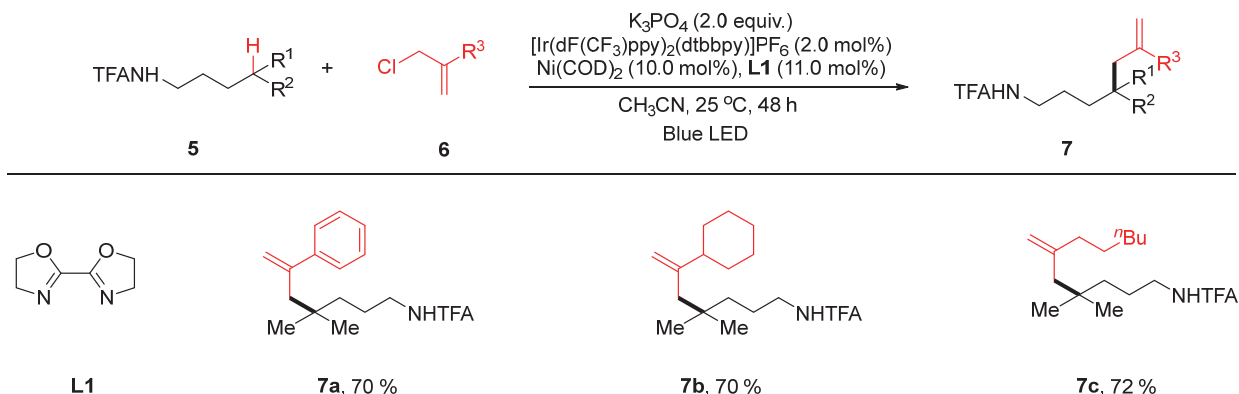


图3 烷基化反应机理探究

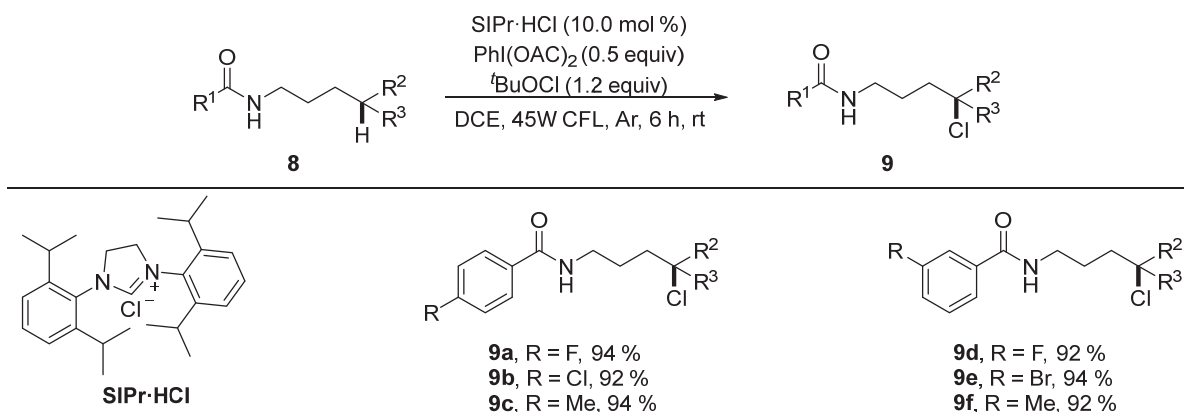
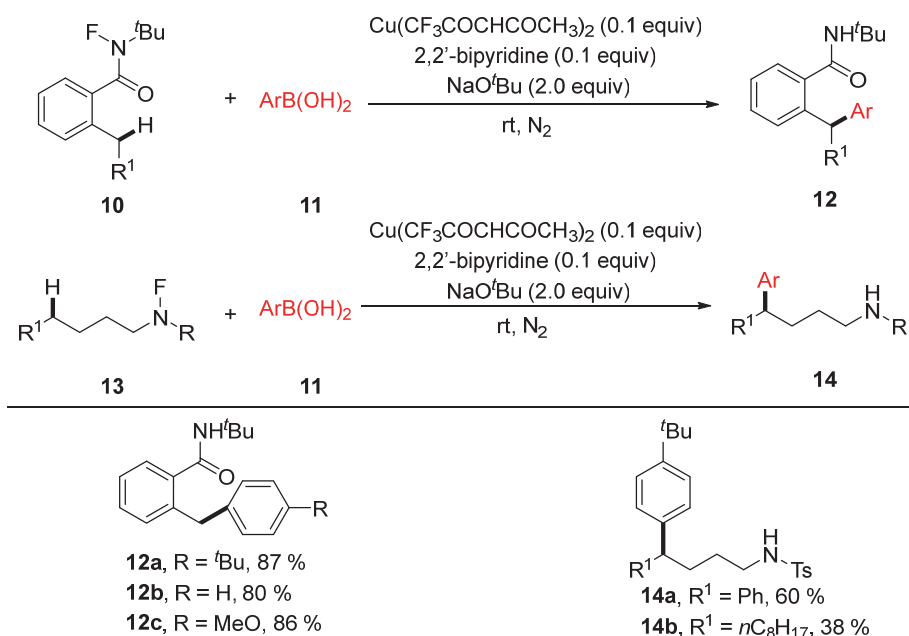
2019年, Tambar课题组^[5]开发了一种可见光诱导三氟乙酰胺类远端未活化C(sp^3)-H键的烯丙基化反应。该体系选择三氟乙酰胺类**5**与氯代烯烃**6**为底物进行反应, 以 $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ 作为光敏剂, 同时分别加入 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 、双唑啉L1和 K_3PO_4 , 在34 W蓝光LED照射下48 h, 得到了系列烯丙基化产物**7** (如图4所示)。然而, 其他卤代烯烃类(溴或碘)在该体系中参与反应并没有得到预期产物。

图4 酰胺类 δ -C(sp^3)-H选择性烯丙基化反应

2020年, 于炜课题组^[6]报道了一种可见光诱导酰胺远端C(sp^3)-H氯化反应。该反应选择芳香类或脂肪类酰胺**8**为底物, 以 $t\text{BuOCl}$ 为氯源, 通过 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{SIPr}\cdot\text{HCl}$ 协同作用, 在CFL灯的照射下进行HLF反应实现系列氯化反应, 最终得到多类型氯代酰胺类产物**9**。该体系具有良好的底物耐受性, 酰胺远端一级、二级和三级饱和碳位点均可选择性地氯化反应(如图5所示)。同时, 机理探究实验表明: 该体系经历自由基链式反应过程后顺利得到系列氯代产物。

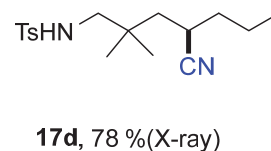
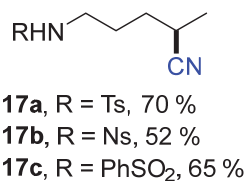
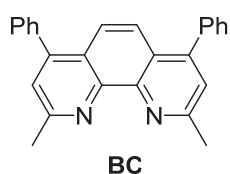
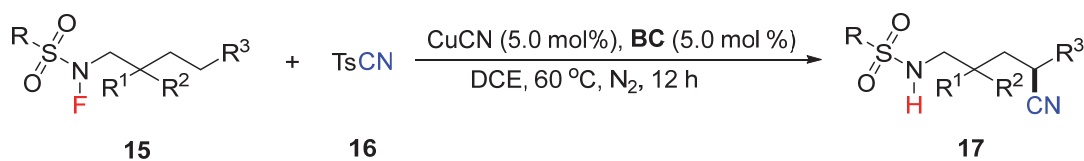
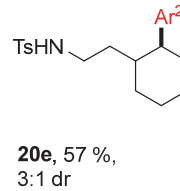
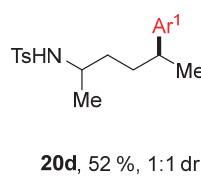
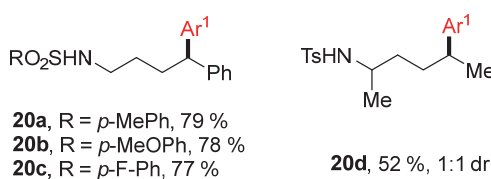
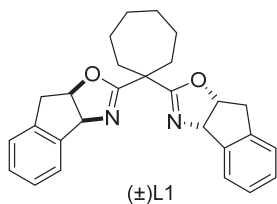
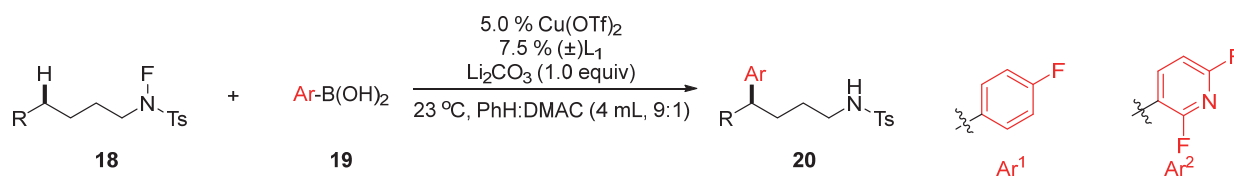
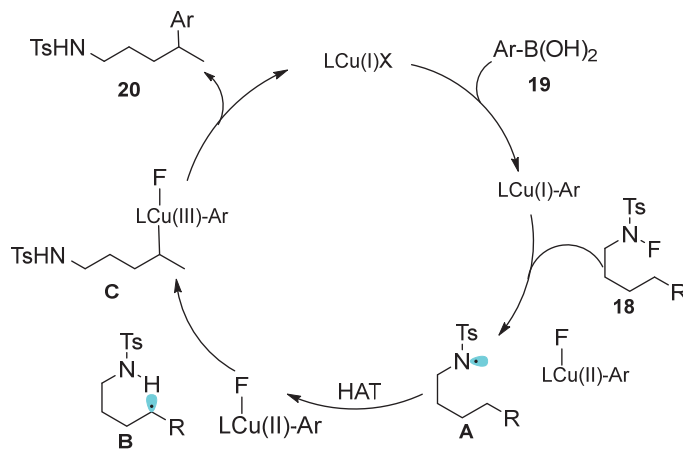
1.2 金属催化反应

2018年, 祝介平课题组^[7]报道了一类铜催化 N -氟代酰胺或磺酰胺类化合物远端C(sp^3)-H芳基化反应。该体系以 N -氟代酰胺或磺酰胺**10**或**13**为底物, 选择易于获取的芳基硼酸**11**作为芳基化试剂, 进行1,5-H迁移和交叉偶联过程后得到目标产物**12**或**14** (如图6所示)。该反应适用于芳基苄位或 N -链状烷基远端C(sp^3)-H的选择性官能化过程。此外, 通过该策略可以高效合成部分相关天然产物, 验证了其具有良好的合成价值。

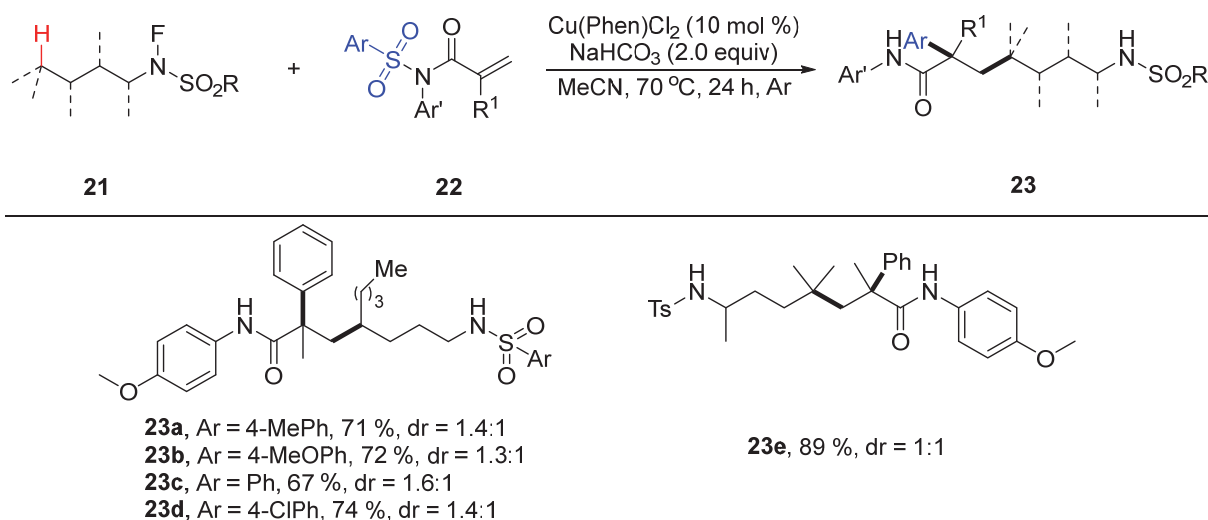

 图5 可见光诱导酰胺的C(sp^3)-H氯化反应

 图6 铜催化N-氟代酰胺或磺酰胺远端C(sp^3)-H芳基化反应

2019年, 张洪伟课题组^[8]报道了一例铜盐催化N-氟代磺酰胺远端未活化C(sp^3)-H键的定向氰基化反应。该反应以TsCN **16**为氰基化试剂, N-氟代磺酰胺底物**15**在Cu(I)催化下, 实现了分子间C(sp^3)-H选择性氰基化过程, 从而制备了系列氰基化产物**17**(如图7所示)。同时, 该体系被用于合成了部分氰基化的天然产物。最后, 系列自由基抑制/捕获操作、自由基钟实验很好地验证了体系涉及自由基历程。

2019年, David A. Nagib课题组^[9]开发了一种Cu催化N-氟代磺酰胺 δ -C(sp^3)-H芳基化反应。该体系以N-氟对甲苯磺酰胺**18**和氟代芳基(或杂环)硼酸**19**为底物, 在Cu(OTf)₂和配体作用下, 发生HLF和分子间交叉偶联过程, 从而合成了多类型远端芳基化相应产物**20**(如图8所示)。基于实验结果及相关文献报道, 作者提出了一种可能反应机制(如图9所示)。首先, 配体L1、铜盐与芳基硼酸**19**相互作用形成LCu(I)X配合物, 促使N-氟代磺酰胺**18**的N-F键发生断裂, 生成相应的氮中心自由基**A**; 后续生成的FLCu(II)Ar配合物与碳自由基**B**相结合生成中间体**C**; 经过还原消除后生成相应的偶联产物**20**, 同时释放出LCu(I)X参与循环。

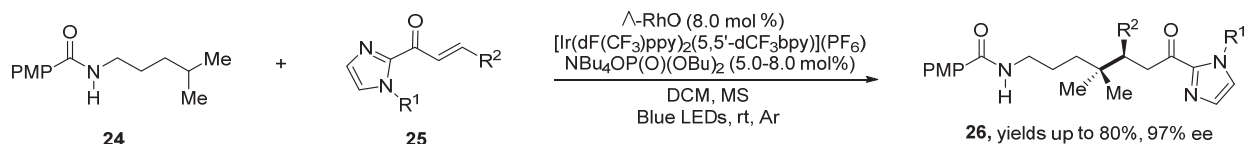

 图7 铜催化*N*-氟代磺酰胺远端氰基化反应

 图8 铜催化*N*-氟代磺酰胺远端芳基化反应


2022年, 梁永民、刘雪原等人^[10]完成了一例铜盐催化活化烯烃与*N*-氟代磺酰胺发生芳基烷基化反应(如图10所示)。该体系经历了高效的氢原子转移与芳基迁移过程, 其中, 系列含有伯、仲、叔碳位点的链状磺酰胺均具有良好的底物耐受性。同时, 体系放大实验及后续药物分子设计实验体现了该策略具有一定的应用价值。

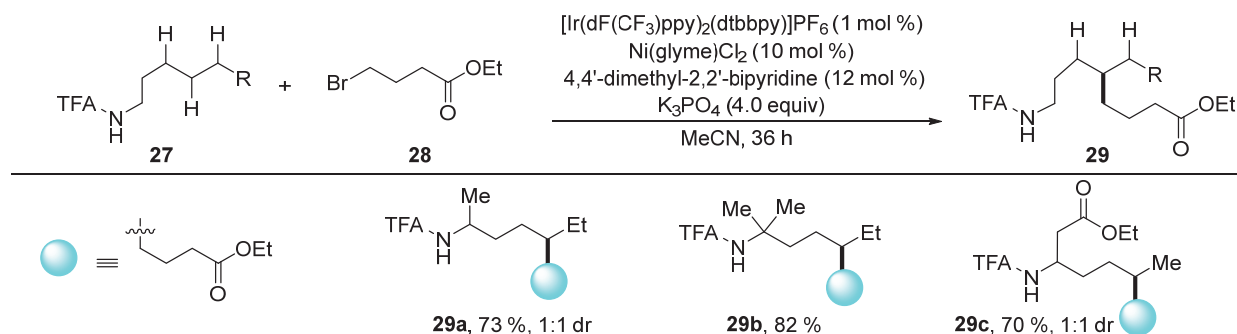

 图10 铜催化活化烯烃与*N*-氟代磺酰胺的氢原子转移/芳基迁移反应

1.3 协同催化反应

2017年, Meggers课题组^[11]报道了一类光和手性路易斯酸协同作用下, *N*-烷基酰胺远端未活化 δ 位可以高效发生不对称烷基化反应(如图11所示)。其中, *N*-烷基酰胺远端 δ 位经历了质子偶联电子转移、1,5-H迁移过程产生了新的碳中心自由基, 进而与不饱和酰基咪唑类发生不对称加成反应, 最终制备了系列链增长的酰胺类产物**26**。此类反应与上述系列体系对比, 需要两类催化剂协同作用才能顺利完成。


 图11 路易斯酸与可见光协同催化*N*-烷基酰胺的不对称烷基化反应

2019年, Tomislav Rovis等人^[12]描述了一种光和镍协同催化*N*-烷基酰胺选择性地发生远端 $C(sp^3)$ -H键活化, 从而与烷基溴代物(溴代羧酸酯或溴代烃类)发生 $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ 偶联反应(如图12所示)。其中, 该体系选择 $[\text{Ir(dF(CF}_3\text{)ppy)}_2\text{(dtbbpy)}]\text{PF}_6$ 为光催化剂、 Ni(glyme)Cl_2 为金属催化剂, 从而进行高效的偶联反应。同时, 后期官能团转化实验验证了该体系的合成价值。


 图12 酰胺远端未活化 $C(sp^3)$ -H键的区域选择性烷基化反应

2022年, 梁永民、刘雪原课题组^[13]报道了金属钌与光协同催化实现酰胺远端C(sp³)-H键与2-芳基吡啶中芳基间位C(sp²)-H键的选择性偶联反应(如图13所示)。该交叉脱氢偶联(CDC)体系具有良好的底物耐受性及区域选择性; 同时, 自由基钟实验及理论计算很好地验证了反应历程。此外, 铱光敏剂和底物的氧化还原电位表明($E_{1/2}[\text{Ir(IV)}/\text{*Ir(III)}] = -1.73 \text{ V}$, 底物**31** $E = -1.56 \text{ V}$, vs. SCE): 底物**31**容易被激发态光敏剂铱顺利还原, 产生氮自由基并进行1,5-氢迁移后获取新的碳中心自由基**A**。同时, 2-芳基吡啶**30**与二价钌反应形成二价钌配合物**B**, 其经历氧化过程并与中间体**A**反应后得到最终产物**32**(如图14所示)。

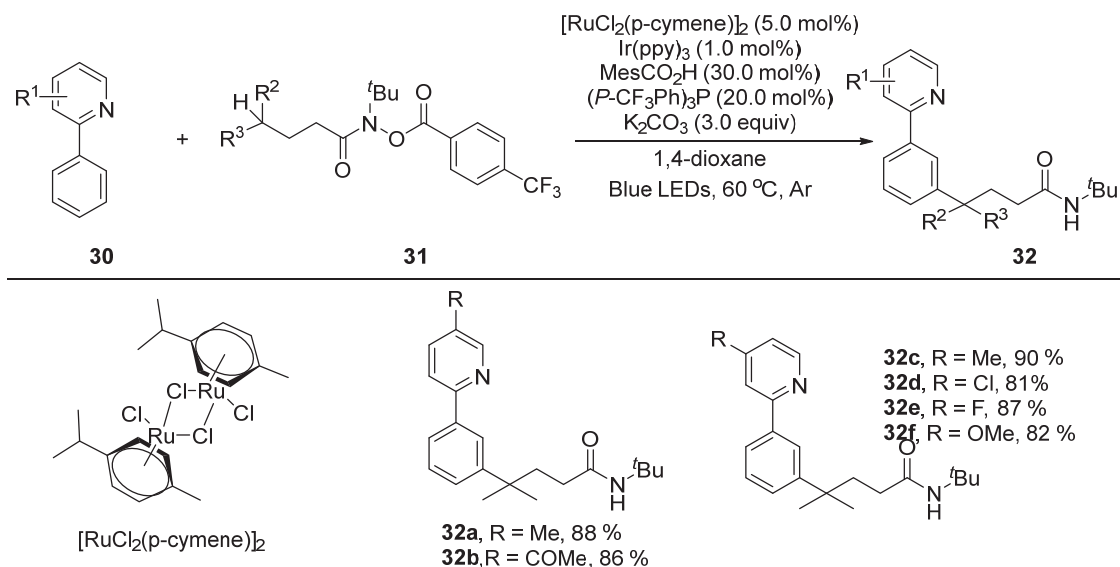


图13 Ru/Ir光氧化还原双催化反应

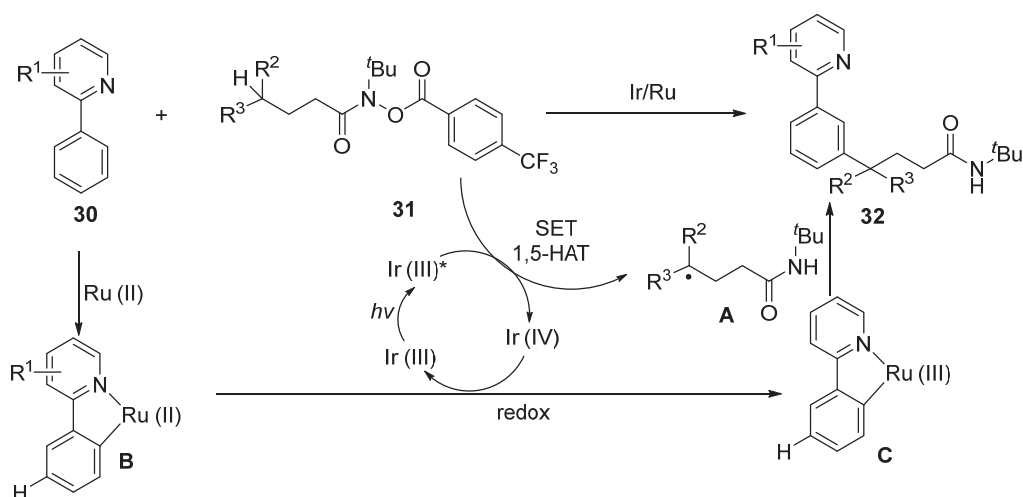


图14 Ru/Ir光氧化还原双催化反应机制

2 结语

本文由“长辔远驭”的典故引入, 对近年来可见光催化、金属催化及协同催化条件下, 由氮中心自由基引发1,5-HAT, 进而实现远端饱和C(sp³)-H键的选择性官能团化体系进行了分类阐述, 并对部分反应的适用范围和机理进行了讨论。该类反应具有底物范围广、选择性好、收率高等特点。

尽管该领域的研究已经取得重大进展, 更加绿色温和、简单高效的自由基体系依旧在不断探索、报道中。

参 考 文 献

- [1] 余金权, 丁奎岭. *化学学报*, **2015**, 73, 1223.
- [2] Dutta, U.; Maiti, S.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. *Science* **2021**, 372, eabd5992.
- [3] Teng, X.; Yu, T.; Shi, J.; Huang, H.-S.; Wang, R.; Peng, W.; Sun, K.; Yang, S.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, 365, 3211.
- [4] Chu, J.; Rovis, T. *Nature* **2016**, 539, 272.
- [5] Xu, B.; Tambar, U. *ACS Catal.* **2019**, 9, 4627.
- [6] Zhu, Y.; Shi, J.; Yu, W. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8899.
- [7] Li, Z.; Wang, Q.; Zhu, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13288.
- [8] Zhang, H.-W.; Zhou, Y.; Tian, P.; Jiang, C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 1921.
- [9] Zhang, Z.; Stateman, L.; Nagib, D. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 1207.
- [10] Chen, X.; Wang, Q.; Zhang, Z.; Niu, Z.; Shi, W.; Gong, X.; Jiao, R.; Gao, M.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2022**, 24, 4338.
- [11] Yuan, W.; Zhou, Z.; Gong, L.; Meggers, E. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8964.
- [12] Thullen, S.; Treacy, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 14062.
- [13] Liu, H.; Kong, X.; Gong, X.; Li, Y.; Niu, Z.; Gou, X.; Li, X.; Wang, Y.; Shi, W.; Huang, Y.; *et al.* *Chem. Sci.* **2022**, 13, 5382.