

Friedel-Crafts烷基化反应研究进展

程诗砚, 阮永红, 龚磊*, 林玉妹*

厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005

摘要: Friedel-Crafts烷基化反应是一类重要的有机人名反应, 常用于构建碳-碳键, 在有机合成及药物化学等领域具有广泛的应用前景。本文介绍了Friedel-Crafts烷基化反应的基本原理, 以及近年来利用金属催化、有机小分子催化、可见光催化、酶催化和电化学催化等策略所取得的新发展。将本科教学知识与前沿研究有机结合, 有利于提高学生的学习兴趣, 培养学生思维拓展能力。

关键词: Friedel-Crafts烷基化; 有机合成; 催化

中图分类号: G64; O6

Research Advances in Friedel-Crafts Alkylation Reaction

Shiyan Cheng, Yonghong Ruan, Lei Gong*, Yumei Lin*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian Province, China.

Abstract: The Friedel-Crafts alkylation reaction represents a pivotal organic transformation for the formation of carbon-carbon bonds, holding extensive applications within the realms of both organic synthesis and pharmaceutical chemistry. This article presents a comprehensive review of the mechanism underlying the Friedel-Crafts alkylation reaction, alongside recent advancements in various catalytic approaches, such as metal catalysis, organocatalysis, visible light photocatalysis, enzymatic and electrochemical catalysis. By merging cutting-edge scientific developments with undergraduate teaching content, this review endeavors to inspire students' learning interests while fostering their capacity for innovative thinking.

Key Words: Friedel-Crafts alkylation; Organic synthesis; Catalysis

傅列德尔-克拉夫茨烷基化(Friedel-Crafts alkylation)反应通过引入不同的烷基基团来改变分子的空间构型和化学性质, 是有机化学中最为常见的重要人名反应之一。该反应可用于一系列复杂药物分子的烷基化修饰, 改变其理化性质、生物活性以及药代动力学等特性, 为有机合成和药物化学领域的研究提供了广阔的应用空间。

1877年, 法国化学家Friedel和美国化学家Crafts^[1]首次发现以无水三氯化铝作为Lewis酸催化剂, 芳烃与卤代烃之间可发生亲电取代反应得到芳烃烷基化产物, 后人将此反应命名为Friedel-Crafts烷基化反应, 成为化学教科书中经典的有机反应之一。此类反应的机理如图1所示: 首先, 卤代烷烃在Lewis酸催化剂(如: AlX_3)作用下生成碳正离子(R^+); 该碳正离子作为亲电试剂进攻芳环, 形成不稳定的中间体 σ -络合物, 随后中间体去质子化得到芳烃烷基化产物; 脱落的质子与 AlX_4^- 作用生成HX, 同时再生 AlX_3 催化剂。在进一步的研究中, 烷基化试剂还拓展为卤代烃、烯烃、醇、环醚(如环氧乙

收稿: 2024-03-05; 录用: 2024-05-20; 网络发表: 2024-05-22

*通讯作者, Emails: linyum@xmu.edu.cn (林玉妹); gongl@xmu.edu.cn (龚磊)

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(22371237, 22071209, 22071206)

烷)等,其中以卤代烃最为常用。

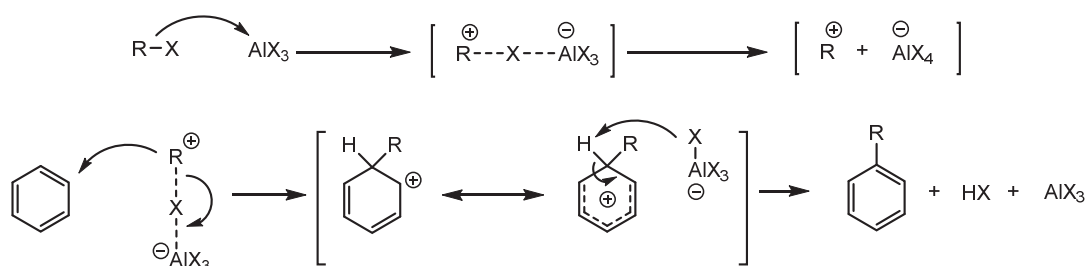


图1 Friedel-Crafts烷基化反应机理

然而,经典Friedel-Crafts烷基化反应存在一些内在的局限性:(1)由于碳正离子容易发生重排,一级和二级烷基化试剂参与的反应会生成多种异构产物;(2)在引入第一个烷基后会出现多烷基化问题,导致反应中必须使用过量的芳香烃化合物;(3)芳环上的取代基对烷基化反应也有较大的影响,当芳环上连有硝基、氰基等吸电子基团时,反应不易进行,甚至不能发生。

近年来,为了克服这些瓶颈,合成化学家们对Friedel-Crafts烷基化反应进行了更为深入的研究,发展了一系列金属催化、有机小分子催化、可见光催化、酶催化和电化学催化的新策略。本文将基础理论与前沿研究相结合,在有机化学本科教学知识点的基础上进行延伸和拓展,介绍Friedel-Crafts烷基化反应的新进展,加深学生们对反应的理解和相关前沿研究的了解。

1 金属催化Friedel-Crafts烷基化反应

金属催化构建碳-碳键由于具有高效、高选择性等优点,在有机合成领域中占据着十分重要的地位。近年来,通过金属催化来实现烷基化反应一直是科学家们的研究热点,目前已经报道了铁、钙和钪等多种金属用来催化Friedel-Crafts烷基化反应。金属催化剂的引入不仅拓展了反应底物和烷基化试剂的种类,还通过改变反应路径抑制了重排等副反应的发生。

2009年,施章杰课题组^[2]报道了一种金属铁催化苄位C(sp³)-H键和富电子芳烃C(sp²)-H键之间的氧化交叉偶联反应,实现分子间的Friedel-Crafts烷基化(图2)。与经典方法相比,该反应由Fe(II)引发单电子转移(SET)过程氧化形成苄基自由基,并进一步氧化为碳正离子,后续发生烷基化反应得到偶联产物。机理研究证明,两种不同类型的C-H键在反应中可同时被激活。该方法利用稳定、来源丰富的烃类分子作为烷基源,不需要使用卤代烃、烯烃、醇等活性相对较高的烷基化试剂,具有良好的原子、步骤经济性。

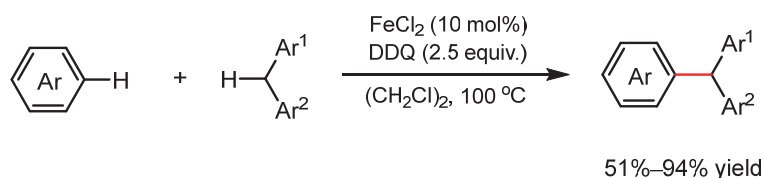


图2 铁催化Friedel-Crafts烷基化反应

mol%为摩尔分数

2015年,Hall课题组^[3]将二茂铁硼酸六氟铈酸盐催化剂用于低活性的电中性芳烃与伯、仲苄醇之间的直接烷基化反应(图3)。该方法条件温和,能以良好至优异的收率和区域选择性得到一系列非对称的二芳基烷烃产物。此类硼酸催化剂能够高效激活含有吸电子基团的伯苄醇(如卤化物、羧酸酯和硝基取代基),而且底物苄醇与催化剂二茂铁硼酸六氟铈酸盐之间可进行离子交换,得到更稳定的与

六氟化铟阴离子配对的碳正离子，促进了反应的进行。

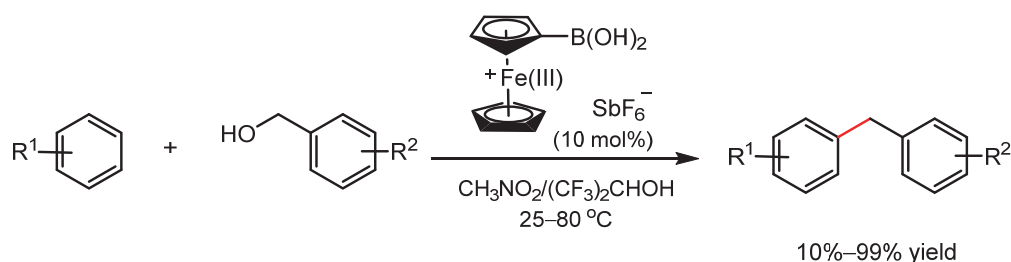


图3 二茂铁硼酸六氟铟酸盐催化Friedel-Crafts烷基化反应

2010年, Meel课题组^[4]利用 $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ 和 Bu_4NPF_6 作为共催化剂, 在室温下即可通过Lewis酸活化将反应底物转化为碳正离子中间体, 实现了苄位、烯丙基和炔丙基等二级或三级醇类化合物对富电子芳烃的Friedel-Crafts烷基化反应(图4)。经典反应中难以活化的乙烯基和乙炔基底物在活性物种 $\text{CaNTf}_2 \cdot \text{PF}_6$ 的催化下可以良好至优异的收率得到芳基化产物, 该催化体系极大地拓宽了反应底物范围, 酚羟基、咪唑和噻吩等官能团均可耐受, 是一种温和、高效的新方法。

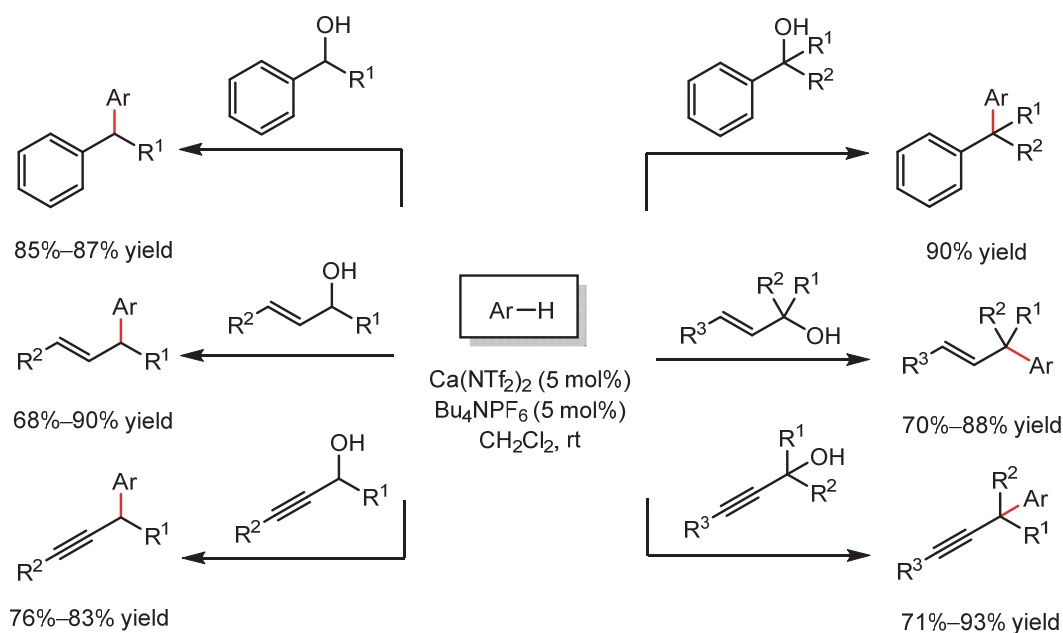


图4 钙催化Friedel-Crafts烷基化反应

绝大多数Friedel-Crafts烷基化反应的研究集中在富电子芳香体系, 但对于反应活性较低的缺电子芳香体系的研究鲜有报道。2018年, 周建荣课题组^[5]通过金属钯催化剂对缺电子芳烃进行了对位选择性烷基化(图5)。该方法以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂, DPEphos为配体, K_3PO_4 为碱, 通过使用芳香族溶剂苯甲醚来减少副反应的发生。值得一提的是, 其底物范围及烷基化的位置与经典Friedel-Crafts烷基化反应不同, 在该反应中缺电子芳烃的反应活性比富电子芳烃更好, 而且烷基化位点为缺电子基团的对位。利用金属钯催化剂实现反应活性和位点选择性反转这一策略, 是对Friedel-Crafts烷基化反应的重要发展和补充。

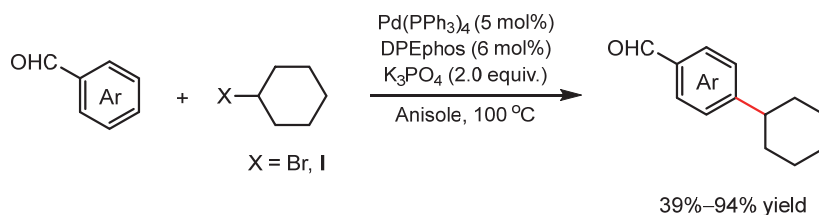


图5 钯催化Friedel-Crafts烷基化反应

2 有机小分子催化Friedel-Crafts烷基化反应

有机小分子催化具有催化剂易制备、成本低、条件温和等特点，且无过渡金属催化的金属残留等问题，对环境友好，近年来吸引了化学家们的极大关注。这种高效的催化策略不仅为芳烃的Friedel-Crafts烷基化发展了新方向，而且拓展了芳烃烷基化的反应模式。

2021年，Oestreich课题组^[6]报道了芳烃和烷基、苄基卤化物在硅烷离子催化下发生的Friedel-Crafts烷基化反应(图6)。由于有机硅烷试剂具有更高的质子亲和性，该反应以催化量的有机硅烷作为质子消耗剂，促进质子从Wheland中间体快速转移到芳基硅烷的相同位置，从而抑制Wheland中间体去官能化和异构化副反应的发生。这一策略避免了过量芳烃化合物的使用，还克服了经典反应中出现的多烷基化和重排等问题，大大地提高了反应的收率。

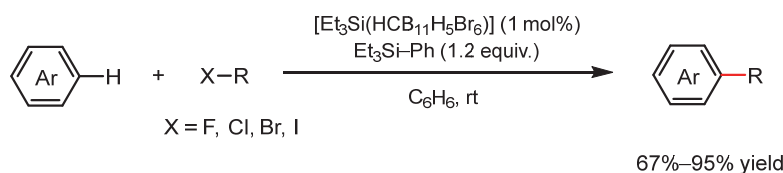


图6 硅烷离子催化Friedel-Crafts烷基化反应

2021年，Moran课题组^[7]报道了芳烃与各类末端环氧化物以及脂肪族伯醇的Friedel-Crafts烷基化反应，以中等至优异的收率获得一系列直链醇和芳基烷烃化合物(图7)。溶剂六氟异丙醇和Lewis酸催化剂三氟甲磺酸之间通过形成氢键稳定过渡态，有效降低了反应动力学能垒使得底物得以活化。该反应的关键在于对温度的控制，缺电子的环氧化物可在升高温度后实现“一锅法”脱氢二芳基化；而脂肪族伯醇则经过分子间 S_N2 反应得到直链型产物。该反应具有良好的底物普适性，且底物无需预活化，副产物仅为水，符合绿色化学理念，是一种廉价、无毒且环境友好的协同催化体系。

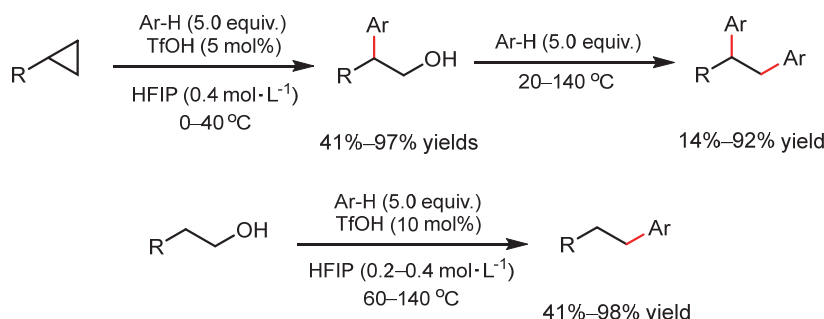


图7 六氟异丙醇和三氟甲磺酸催化Friedel-Crafts烷基化反应

手性磷酸作为一种全新结构的有机小分子催化剂，因其具有良好的催化活性和对映选择性，在不对称Friedel-Crafts烷基化反应中有着广泛的应用。2009年，游书力课题组^[8]将手性磷酸催化剂应用

于吡咯和硝基烯烃的不对称Friedel-Crafts烷基化反应,以高收率和高对映选择性合成了一系列2-取代或2,5-二取代手性吡咯化合物(图8)。手性磷酸具有双功能催化剂的特点,其磷原子上连接的羟基和磷酰氧基可分别与底物硝基烯烃和吡咯形成氢键,当吡咯氮原子上的活泼氢被取代时产物的 ee 值会显著降低,这一实验结果很好地验证了上述氢键催化模式。

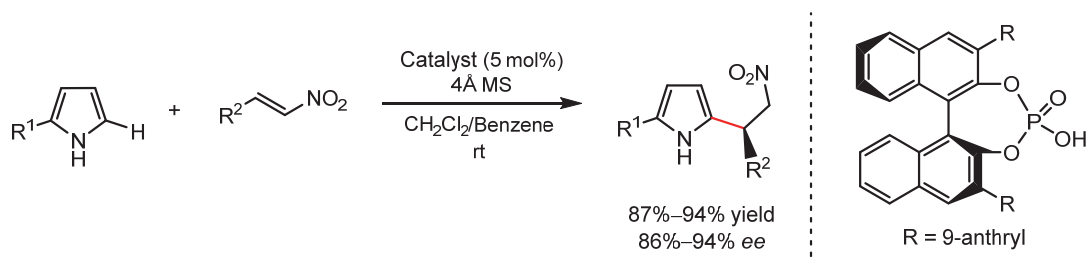


图8 手性磷酸催化Friedel-Crafts烷基化反应

手性硫脲也可以作为双功能有机小分子催化剂在不对称催化反应中表现出优秀的催化活性。硫脲分子两个氮上的氢原子可以和亚胺、醛、酮以及硝基等底物形成两个氢键,增强其亲电性,同时硫脲的手性片段可与亲核试剂作用提高反应的对映选择性。2005年, Ricci课题组^[9]报道了手性硫脲催化吡啶与硝基烯烃的不对称Friedel-Crafts烷基化反应,并以中等至优秀的对映选择性得到产物(图9)。研究发现,该硫脲催化剂上的羟基是不可缺少的,羟基上的氧原子与吡啶氮上的氢原子通过形成弱的氢键来控制吡啶与硝基烯烃的加成方向,从而实现高对映选择性。

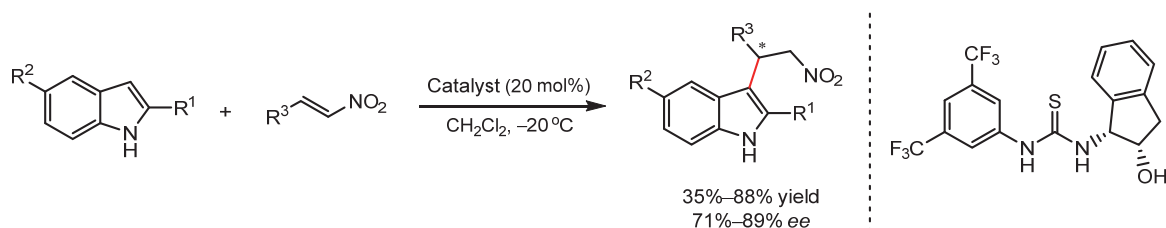


图9 手性硫脲催化Friedel-Crafts烷基化反应

3 可见光催化Friedel-Crafts烷基化反应

可见光是一种丰富的可持续资源,所促进的有机反应具有条件温和、环境友好以及操作简单等优点。近年来,可见光诱导的光氧化还原催化作为一种新型、绿色、高效的催化策略被广泛应用于有机合成中,它对于实现芳烃的烷基化具有重要的研究意义和应用价值,因此受到广泛关注。

2023年,龚磊课题组^[10]利用催化量的廉价、含量丰富且无毒的Fe(III)盐作为多功能试剂,空气作为绿色氧化剂,在温和的可见光条件下实现了Friedel-Crafts烷基化反应(图10)。该方法可以高选择性和高收率实现 $C(sp^2)$ -H前体(例如苯、苯酚等化合物)和 $C(sp^3)$ -H衍生物(例如含苄基、烯丙基等化合物)之间的脱氢偶联反应。铁盐在可见光诱导下进行配体到金属的电荷转移(LMCT),引发 $C(sp^3)$ -H衍生物生成碳自由基,并进一步氧化为碳正离子,后续发生Friedel-Crafts反应得到产物。这一工作将可见光催化与廉价过渡金属催化相结合,为可见光与廉价金属协同催化体系的构建提供了新的思路。

同样地, Yoon课题组^[11]也报道了一种可见光诱导铁催化芳烃以及杂芳烃等亲核试剂与羧酸衍生物进行脱羧交叉偶联的Friedel-Crafts烷基化反应(图11)。在Fe(III)盐介导下,羧酸化合物经可见光照脱羧原位生成烷基自由基,随后通过氯原子转移得到烷基氯代物,烷基氯代物再与芳烃发生取代反应得到产物。该反应具有底物普适性好、环境友好等优点,可避免羧酸化合物的预官能团化以及昂贵、有毒金属的使用。

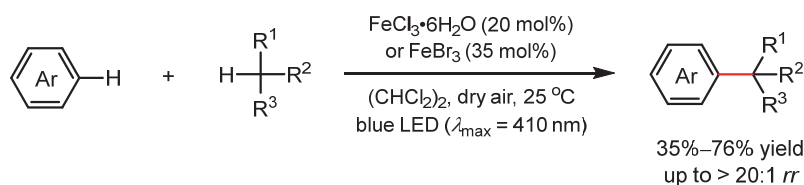


图10 铁盐介导的可见光催化Friedel-Crafts烷基化反应

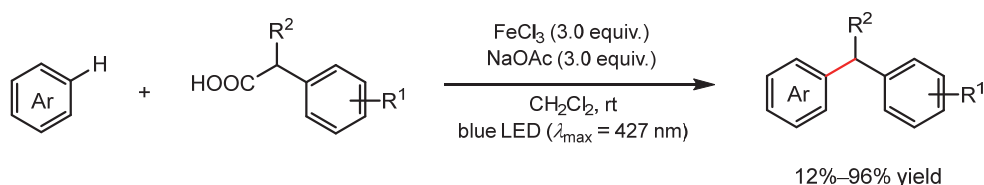


图11 铁盐介导的可见光催化羧酸衍生物Friedel-Crafts烷基化反应

2023年,李亭亭课题组^[12]通过可见光诱导全氟烷基碘化物与吡啶之间原位生成Brønsted酸,实现了吡啶C2的Friedel-Crafts烷基化反应(图12)。吡啶与全氟烷基碘化物所形成的EDA (Electron Donor-Acceptor)复合物在光照下生成全氟烷基自由基和吡啶自由基阳离子,随后去质子化得到吡啶自由基和H⁺,该质子作为后续Friedel-Crafts烷基化反应的Brønsted酸催化剂。这一光催化策略条件温和,官能团兼容性高,避免了强Brønsted酸的直接使用,为合成吡啶类衍生物提供了一种新的思路。

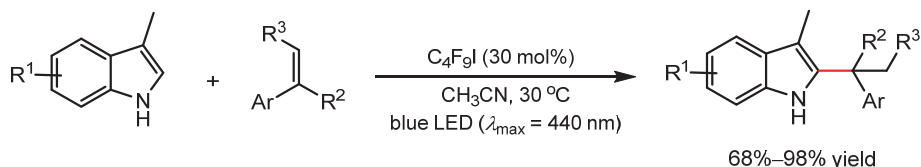


图12 EDA复合物介导的可见光催化Friedel-Crafts烷基化反应

4 酶催化Friedel-Crafts烷基化反应

相比于传统的化学催化反应,酶催化反应具有其独特的优势,如绿色、高效、高选择性等,被广泛应用于有机合成、药物化学、材料科学等领域。为了证明酶催化在有机合成研究中的潜力,近年来化学家对酶高效催化Friedel-Crafts烷基化反应开展了一些研究(图13)。

2016年,Gruber-Khadjawi课题组^[13]报道了通过使用S-腺苷甲硫氨酸(SAM)依赖的甲基转移酶(SacF或SfmM2)实现生物酶催化Friedel-Crafts烷基化反应,转化率高达99%。该方法以高区域选择性实现单烷基化,克服了经典反应容易多烷基化的缺点。

2019年,Balskus课题组^[14]将CylK生物酶应用于Friedel-Crafts烷基化反应。由于酶具有高度的特异性,反应通过CylK酶实现对间苯二酚化合物2号位的高区域选择性烷基化,具有良好的底物普适性,且能应用于临床药物Benvitimod衍生物的转化合成。

2021年,Hauer课题组^[15]报道了一种角鲨烯环氧化酶(SHC)催化的分子内Friedel-Crafts烷基化反应。该角鲨烯环氧化酶在生物催化中具有潜在的应用价值,可对酶上不同活性位点进行选择性修饰,从而提高烷基化反应的活性和区域选择性。

5 电化学催化分子内Friedel-Crafts烷基化反应

电化学合成是一种高效、温和可控的方法,通过在电极上得失电子实现氧化还原过程,符合原子经济性以及绿色化学原理,因此利用电化学催化Friedel-Crafts烷基化的研究具有重要的科学意义

和应用前景。2023年, Zanozi课题组^[16]利用电化学条件实现了分子内Friedel-Crafts烷基化反应(图14)。该反应以羧酸衍生物作为底物, 通过电化学氧化脱羧形成碳正离子, 随后发生分子内Friedel-Crafts烷基化得到一系列具有生物活性的四氢萘化合物。此外, 该电化学过程在连续流动电解装置下能以61%–98%的更高产率得到目标产物, 有效提高了电化学反应性能, 充分发挥电化学催化的反应潜力。

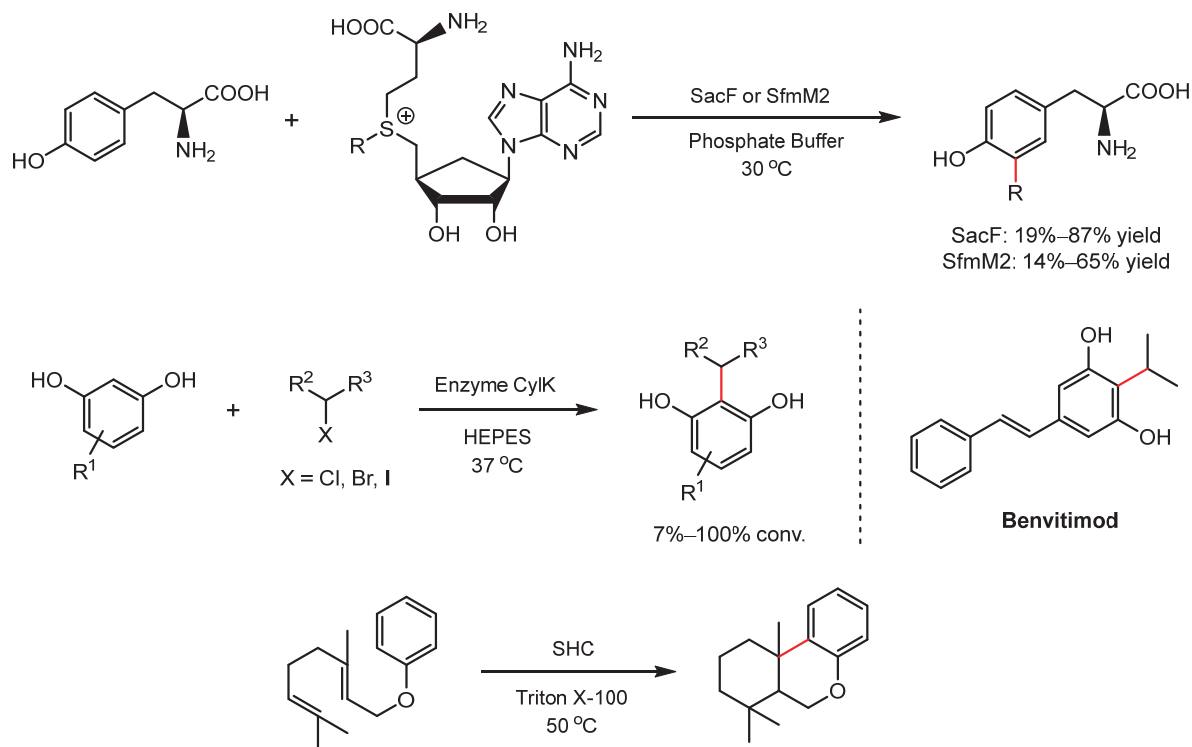


图13 酶催化Friedel-Crafts烷基化反应

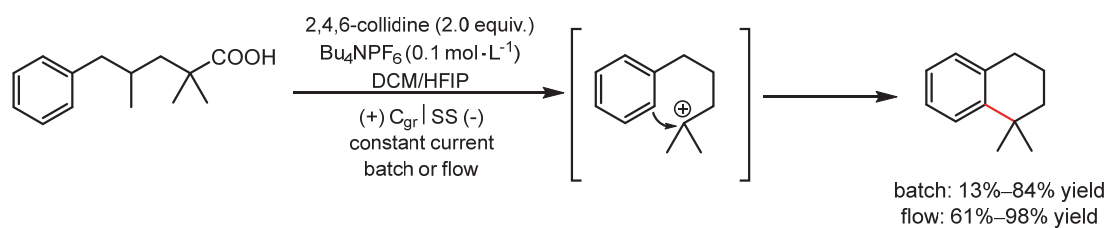


图14 电化学催化分子内Friedel-Crafts烷基化反应

6 结语

综上所述, Friedel-Crafts烷基化反应在金属催化、有机小分子催化、可见光催化、酶催化和电化学催化等方面已取得显著的研究进展。在有机化学家们的不断探索下, 发展的新策略不仅克服了经典Friedel-Crafts烷基化反应在底物普适范围和反应选择性方面的局限性, 还拓展了在更具挑战性和应用价值的不对称催化领域中的应用。在反应过程中需要根据反应的特点选择合适的策略和催化剂, 才能取得最好的催化效果。随着对合成方法的改进创新以及对新催化剂的合理设计开发, Friedel-Crafts烷基化反应有望在有机合成、药物研发、材料科学和化学生物学等领域发挥更大的作用。本文将科学前沿研究与有机化学本科教学相结合, 有助于激发学生的学习热情, 培养学生的创新精神和实践能力。

参 考 文 献

- [1] Friedel, C.; Crafts, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1877**, 27, 530.
- [2] Li, Y.-Z.; Li, B.-J.; Lu, X.-Y.; Lin, S.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3817.
- [3] Mo, X.; Yakiwchuk, J.; Dansereau, J.; McCubbin, J. A.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9694.
- [4] Niggemann, M.; Meel, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3684.
- [5] Jiao, Z.; Lim, L. H.; Hirao, H.; Zhou, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6294.
- [6] He, T.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *ACS Catal.* **2021**, 11, 12186.
- [7] Zhang, S.; Vayer, M.; Noël, F.; Vuković, V. D.; Golushko, A.; Rezajooei, N.; Rowley, C. N.; Lebœuf, D.; Moran, J. *Chem* **2021**, 7, 3425.
- [8] Sheng, Y.-F.; Gu, Q.; Zhang, A.-J.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6899.
- [9] Herrera, R. P.; Sgarzan, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576.
- [10] Li, Q.-Y.; Cheng, S.; Ye, Z.; Huang, T.; Yang, F.; Lin, Y.-M.; Gong, L. *Nat. Commun.* **2023**, 14, 6366.
- [11] Lutovsky, G. A.; Gockel, S. N.; Bundesmann, M. W.; Bagley, S. W.; Yoon, T. P. *Chem* **2023**, 9, 1610.
- [12] Pan, X.; Wang, W.; Gao, X.; Hao, G.; Li, T. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202203876.
- [13] Teng, M.; Stecher, H.; Offner, L.; Plasch, K.; Anderl, F.; Weber, H.; Schwab, H.; Gruber-Khadjawi, M. *ChemCatChem* **2016**, 8, 1354.
- [14] Schultz, E. E.; Braffman, N. R.; Luescher, M. U.; Hager, H. H.; Balskus, E. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 3151.
- [15] Henche, S.; Nestl, B. M.; Hauer, B. *ChemCatChem* **2021**, 13, 3405.
- [16] Lunghi, E.; Ronco, P.; Negra, F. D.; Trucchi, B.; Verzini, M.; Merli, D.; Casali, E.; Kappe, C. O.; Cantillo, D.; Zanoni, G. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 16783.