

自由基脱羧卤化反应

余承沁, 黎祖儿, 蔡浩澄, 朱成建, 李伟鹏*, 谢劲*

南京大学化学化工学院, 南京 210023

摘要: Hunsdiecker反应, 即自由基脱羧卤化反应, 是经典的羧酸官能团转化反应。近几十年来, 化学家利用过渡金属催化等方法对经典的Hunsdiecker反应进行了不断改进, 极大拓展了其应用范围。基于羧酸的自由基脱羧反应在合成化学中的实用性, 本文重点介绍了一系列羧酸自由基脱羧取代反应, 尤其是我国化学家李超忠研究员近年来对于Hunsdiecker反应的改进与创新。

关键词: Hunsdiecker反应; 自由基; 脱羧卤化反应; 有机化学

中图分类号: G64; O6

Decarboxylative Radical Halogenation Reaction

Chengqin Yu, Zuer Li, Haocheng Cai, Chengjian Zhu, Weipeng Li*, Jin Xie*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

Abstract: The decarboxylative halogenation of carboxylic acids *via* radical pathways, initially discovered by Borodine and further developed by Hunsdiecker, represents a classic transformation of carboxylic acid functional groups. The traditional Hunsdiecker reaction involves the pre-preparation of anhydrous silver carboxylate salts, which react with bromine to produce the desired brominated products. Since its inception, the synthetic utility of the Hunsdiecker reaction has attracted significant attention and has been extensively investigated by chemists. Considerable efforts have been directed towards enhancing the efficiency, practicality, and cost-effectiveness of this reaction. In the past decade, a series of novel Hunsdiecker-type reactions have emerged, notably including the recent advancements and innovations made by the group of Prof. Li. This article aims to review the developments in radical decarboxylation and halogenation reactions achieved by chemists in recent years.

Key Words: Hunsdiecker reaction; Radical; Decarboxylative halogenation; Organic chemistry

1 引言

卤代烃是一类非常重要的化学原料及合成子, 广泛应用于亲核取代、交叉偶联、自由基反应等一系列官能团转化或者碳骨架的连接与构建中, 在有机合成、制药、材料科学等领域具有很大的应用价值。因此, 高效、温和、高化学选择性的卤代烃制备方法引起了化学家们的关注与重视。

Hunsdiecker反应, 即脂肪酸的脱羧卤代反应, 是羧酸官能团转化的基本反应之一。由于羧酸原料的廉价易得, Hunsdiecker反应也成为了卤代烃的实用性合成方法之一。1939年, 德国化学家Hunsdiecker报道了一个干燥的脂肪酸银和溴作用得到少一个碳原子的溴代烷烃的反应, 这即为经典的Hunsdiecker反应^[1-3]。但由于干燥羧酸银盐的制备难度较高, 随后几十年, 化学家进行了不断的

收稿: 2024-04-07; 录用: 2024-06-17; 网络发表: 2024-07-31

*通讯作者, Emails: lwp1989@nju.edu.cn (李伟鹏); xie@nju.edu.cn (谢劲)

基金资助: 江苏省教改项目(多元教育目的的有机化学双语教学标杆课程建设)

改进与发展^[4,5]: (1) 使用更易制备的一价羧酸铊Tl(I)和羧酸汞Hg(II)替代原本的羧酸银Ag(I), 缺点是铊盐和汞盐毒性较高; (2) Kochi反应, 即羧酸在四乙酸铅和氯化锂作用下脱羧氯代得到氯化烷烃; (3) Suarez等人将羧酸和高价碘试剂(乙酸碘苯)在CCl₄中反应, 避免了金属盐的使用; (4) Barton自由基脱羧反应, 将脂肪族羧酸转化为硫代氧肟酸酯后, 在卤素供体试剂(XCY₃, X=Cl、Br, Y=Cl)存在下, 加热或光照经自由基脱羧得到烷烃产物。这些改良方法, 极大提高了反应的实用性, 但也存在一定的局限性, 比如往往需要化学计量的金属盐或高活性试剂, 反应后往往会得到大量的副产物, 因此实现催化模式下的绿色、温和、高效的Hunsdiecker反应具有重要的合成意义。近十几年来, 过渡金属催化或光氧化还原催化的脱羧卤化反应, 由于其反应条件温和以及反应选择性高的特点引起了化学家们的关注与重视。其中我国上海有机化学研究所的李超忠研究员课题组对于金属催化的自由基脱羧卤化反应做了深入系统的研究, 取得了杰出的研究成果, 这些成果被称为Hunsdiecker-Li反应。

羧酸的自由基脱羧反应是一种经典的化学转化, 本文以本科阶段的有机化学内容为基础, 按照发展脉络总结Hunsdiecker反应, 尤其是催化模式下脱羧自由基反应的研究进展, 希望读者在学习或应用诸如Hunsdiecker反应过程中能够有更加清晰的认识, 从而在实践中能够灵活自如地运用自由基脱羧反应。

2 Hunsdiecker反应及改进

2.1 Hunsdiecker基本反应原理

Hunsdiecker反应的机理大致如下(图1): 在Ag⁺存在下, 羧基氧负离子进攻单质溴, 形成高活性的酰次卤中间体和AgBr沉淀。酰次卤中间体的O-Br键键能较低, 很容易发生均裂生成溴自由基和酰氧自由基, 酰氧自由基脱除一分子CO₂得到烷基自由基, 然后与溴自由基偶联或者进攻单质溴, 得到产物溴代烷。

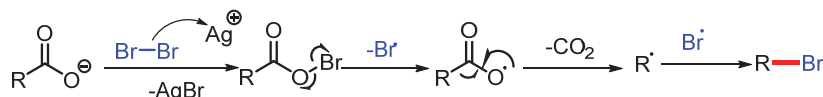


图1 Hunsdiecker反应的机理

2.2 Mn催化的Hunsdiecker反应

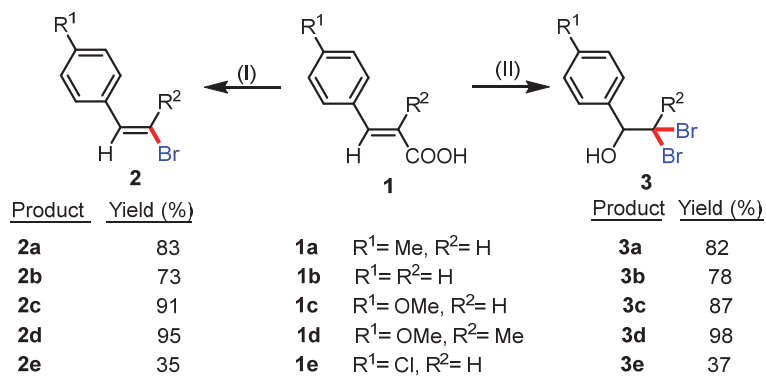
1996年, Suite Roy和Shantanu Chowdhury发展了锰(II)催化的 α,β -不饱和羧酸的脱羧溴代反应^[6]。该反应使用二价锰乙酸盐作为催化剂, 利用一锅法原位生成羧酸锰金属盐, 从而实现了催化条件下温和且高效的脱羧卤化方法。作者发现了水在促进卤代脱羧中的显著作用, 在使用乙腈/水(MeCN/H₂O = 1:1, 体积比)的混合溶剂时, 室温反应16 h, β -溴代苯乙烯的产率最高可以达到95%。使用2 equiv.的NBS (*N*-溴代丁二酰亚胺)时, 则可以进一步得到二溴代化合物3a-3e (图2)。

2.3 碱促进的Hunsdiecker反应

2017年, Igor Laroosa教授报道, 在使用K₃PO₄参与反应的情况下, 芳基羧酸能与碘单质反应生成对应的芳基碘化物^[7], 是Hunsdiecker反应的一次重大研究突破, 继之前使用各种金属盐底物或者金属催化剂参与反应, 此方法直接使用简单易得的无机盐作为碱, 实现了芳基羧酸的脱羧卤化, 对于芳环或者芳香杂环, 反应均有非常优秀的收率(图3)。

反应首先是由羧酸与K₃PO₄及I₂反应形成羧酸碘, 随后有两种可能的机理: 一种是经氧碘键均裂(I → II)/脱羧(II → III)/自由基偶联(III → 7)生成产物, 即反应途径A; 另一种是经历四元环过渡态IV, 再脱去二氧化碳生成产物(反应途径B)。经过DFT (Density functional theory, 密度泛函理论)计算, B途径需要经历一个27.6 kcal·mol⁻¹ (约115.5 kJ·mol⁻¹)的能垒, 这个能垒在100 °C反应温度下是可以跨越的。随后作者通过自由基钟实验对上面两种反应机理进行了验证: 以烯丙基取代的羧酸8为反

应底物时，以高达95%的产率得到脱羧碘代产物**8A**，并没有检测到分子内自由基环化产物**8B**，实验结果表明反应极有可能是经历B途径实现的(图4)。



(I) NBS (1 eq.)/Mn(OAc)₂ (0.1 eq.)/MeCN-H₂O (1:1)/16 h / rt; (II) NBS (2 eq.)/Mn(OAc)₂ (0.1 eq.)/MeCN-H₂O (1:1)/16 h /rt.

图2 Mn催化的脱羧溴化反应

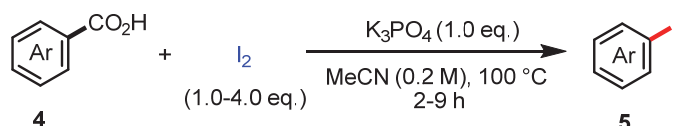


图3 K₃PO₄促进的羧酸脱羧碘代反应

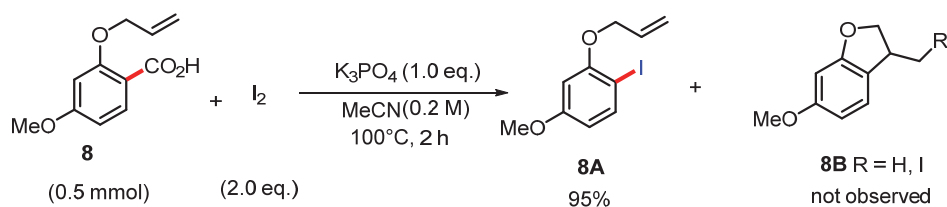
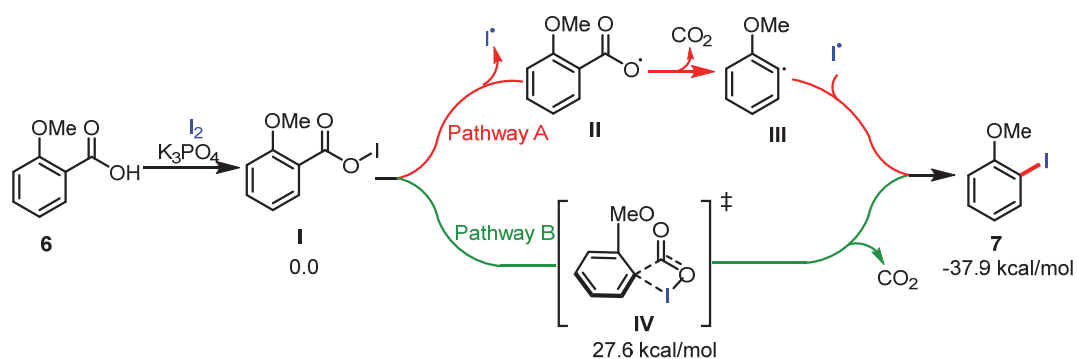


图4 羧酸的脱羧碘代反应机理

2.4 Cu促进的脱羧偶联反应

2022年, Tehshik P. Yoon教授课题组报道了一例在可见光照射下, 通过铜介导的氧化还原中性脱羧偶联反应, 实现了羧酸与多种亲核试剂的偶联^[81](图5)。该反应避免了羧酸的预功能化, 并提供了一种简单直接构建碳氮键和碳氧键的策略。该催化体系使用MeCN做溶剂, Cu(OTf)₂作为金属添加剂, 在蓝光灯照射下反应, 对很多羧酸底物都能顺利发生脱羧偶联反应, 产率可达到80%以上。

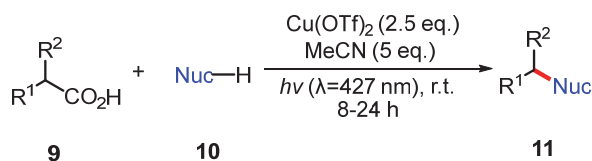


图5 Cu催化脱羧偶联的反应

反应的可能机理为羧酸与铜先形成羧酸铜，在光照的作用下脱羧形成碳自由基中间体，该自由基中间体经Cu(II)氧化形成碳正离子，随后与亲核试剂结合形成产物(图6)。虽然此反应的生成物是偶联产物而非卤化物，但反应的本质与Hunsdiecker反应类似，因此笔者认为这同样是对Hunsdiecker反应很好的改进。

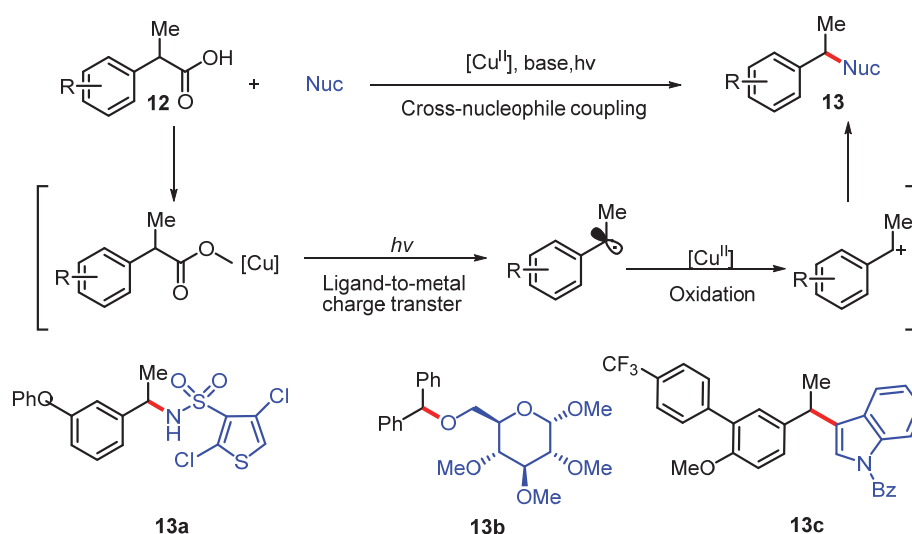


图6 Cu催化的脱羧偶联反应机理

3 Hunsdiecker-Li反应

李超忠教授近年来在研究自由基脱羧反应中取得了突出的研究成果，实现了脱羧氟化^[9]、氯化^[10]、溴化^[11]、叠氮化^[12]等多方面进展，对Hunsdiecker反应的发展起到了极大的推进作用，因此这些反应也被称为Hunsdiecker-Li反应。本部分将以氟化、氯化、溴化三个反应为例介绍Hunsdiecker-Li反应。

3.1 Hunsdiecker-Li氟化反应

含氟有机化合物有着丰富的物理化学性质，是非常重要的化合物，在生物、医药、农药、材料等领域应用广泛，但时至今日C(sp³)-F键的构建仍然是较为挑战的一个科学问题，因此高效、温和、精准地构建C(sp³)-F键意义重大。羧酸化合物种类多样且简单易得，将其作为原料脱羧后转化为含氟化合物是一种有效的合成策略，因此Hunsdiecker-Li氟化反应具有非常广阔的应用前景，其具有温和、高效、官能团兼容性好等多个优点。该策略对于各种类型的复杂羧酸均有较好的收率，比如天然的长链烷基羧酸以高达93%的收率得到氟化产物(图7)。

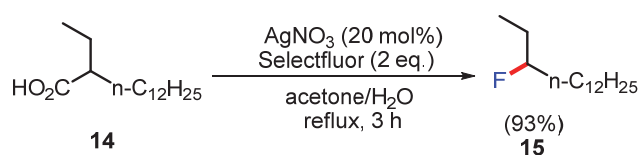


图7 Hunsdiecker-Li氟化反应实例

该反应是在Ag(I)催化下通过自由基机理进行的。如图8所示，在反应中，Ag(I)首先被selectfluor试剂氧化成为Ag(III)，Ag(III)与羧酸通过自由基氧化脱羧形成烷基自由基与Ag(II)-F络合物，最终经氟原子转移生成产物R-F，同时使催化剂Ag(I)再生，完成催化循环。

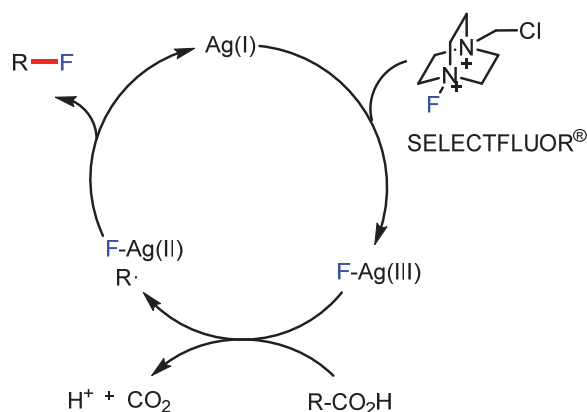


图8 Hunsdiecker-Li氟化反应机理

3.2 Hunsdiecker-Li氯化反应

氯化反应是有机合成中极为重要的衔接反应，在有机合成尤其是天然产物以及药物分子合成中被广泛用作中间反应步骤，用于合成醇、胺、醛酮、膦等化合物。李超忠研究员报道了Ag(I)催化的羧酸与叔丁基次氯酸酯的脱羧氯化反应。对反应条件进行详细探究时发现在Ag(Phen)₂OTf作为催化剂和乙腈作为溶剂时反应具有较高的产率和优异的化学选择性。该策略具有非常好的通用性以及优秀的官能团兼容性，在有机合成中有非常大的应用空间(图9)。

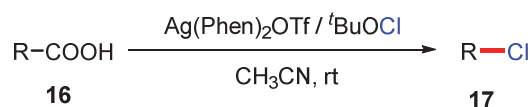


图9 Hunsdiecker氯化反应

在该反应中，不同羧酸表现出不同的脱羧氯化反应活性，活性顺序为：苄基≈三级>二级>一级>>芳基。利用不同羧酸的活性差别，可实现化合物18中苄基羧酸的选择性脱羧氯化(图10)。

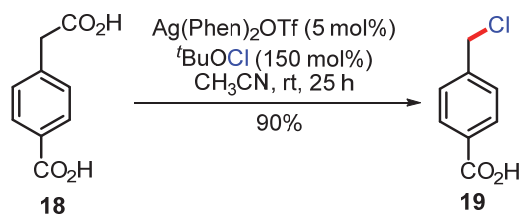


图10 Hunsdiecker-Li选择性脱羧氯化反应

反应机理大致为：Ag(I)首先被次氯酸叔丁酯氧化同时形成氯桥键配位的双核银中间体V，其与反应底物羧酸发生配体交换形成中间体VI，再经历一个单电子转移过程生成羧酸自由基以及Ag(II)-Cl-Ag(I)络合物。最后，羧酸自由基经脱羧氯化形成产物，并完成该自由基脱羧氯化的催化循环(图11)。

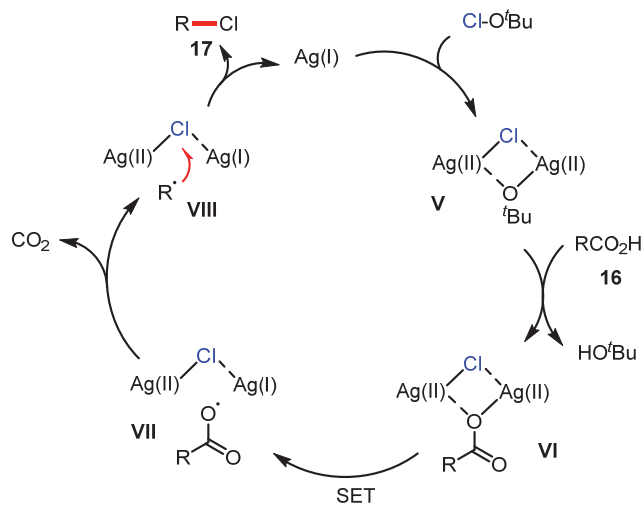


图11 Hunsdiecker-Li氯化反应机理

3.3 Hunsdiecker-Li溴化反应

针对经典Hunsdiecker脱羧溴化反应需要使用有毒或昂贵金属，同时反应底物适应性不强等缺点，李超忠研究员开展了系统深入的研究，进一步实现了温和条件下高效、高选择性的脱羧溴化反应，反应同样使用 $\text{Ag}(\text{Phen})_2\text{OTf}$ 作为催化剂，溶剂使用DCE (1,2-二氯乙烷)，溴化剂选用二溴异氰尿酸(图12)。

反应机理也与氯化反应类似，银催化剂被二溴异氰尿酸氧化，与羧酸经阴离子交换及单电子转移(single-electron transfer)得到羧酸自由基，然后经脱羧自由基溴化生成产物(图13)。

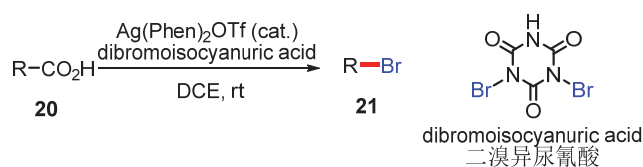


图12 Hunsdiecker-Li溴化反应

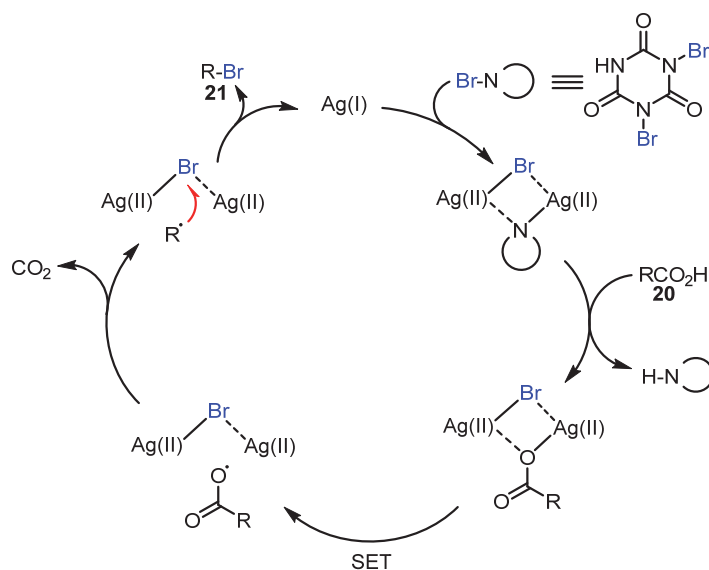


图13 Hunsdiecker-Li溴化反应机理

4 结语

Hunsdiecker反应在有机化学中具有非常重要的意义,涉及到羧基和卤原子两个重要官能团之间的转化。从最原始的难以制备的无水羧酸银盐作为反应底物,到后来的各种过渡金属催化,甚至无金属催化,每一步改进的背后都是许多化学家的辛勤与努力。李超忠研究员对于催化的Hunsdiecker反应发展做出了重要贡献。

自由基化学是有机化学中非常重要的一部分,同时也是近些年来有机化学研究的热点之一。Hunsdiecker反应又是经典人名反应之一,本文通过对Hunsdiecker反应及其延伸的内容做了一个简略的介绍,希望能让读者对Hunsdiecker反应有更加深刻的了解与认识。

参 考 文 献

- [1] Borodine, A. *Ann.* **1861**, 119, 121.
- [2] Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C. *Ber.* **1942**, 75B, 291.
- [3] Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C. *Chem. Abstr.* **1940**, 34, 1685.
- [4] Killop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1172.
- [5] Cocepcion, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernandez, R.; Salazar, J. A.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 402.
- [6] Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2623.
- [7] Perry, G. J. P.; Quibell, J. M.; Panigrahi, A.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 11527.
- [8] Li, Q. Y.; Gockel, S. N.; Lutovsky, G. A.; DeGlopper, K. S.; Baldwin, N. J.; Bundesmann, M. W.; Tucker, J. W.; Bagley, S. W.; Yoon, T. P. *Nat. Chem.* **2022**, 14, 94.
- [9] Yin, F.; Wang, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10401.
- [10] Wang, Z.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4258.
- [11] Tan, X.; Song, T.; Wang, Z.; Chen, H.; Cui, L.; Li, C. *Organ. Lett.* **2017**, 19, 1634.
- [12] Liu, C.; Wang, X.; Li, Z.; Cui, L.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9820.