

## 铜催化Kharasch-Sosnovsky型反应构筑碳氧键

王芃梓, 肖文精, 陈加荣\*

华中师范大学化学学院, 武汉 430079

**摘要:** 过渡金属催化的碳-杂原子偶联反应是有机合成化学中一个重要的研究方向。Kharasch-Sosnovsky反应利用过氧苯甲酸叔丁酯作为氧化剂, 在金属铜催化的条件下, 将烯烃转化为烯丙酯类化合物, 完成碳氧键构筑。响应国家“双碳”战略, 开发新的催化体系, 实现含碳物质的绿色高效转化已经成为有机化学家们追求的重要目标。基于此, Kharasch-Sosnovsky反应在不对称反应、配体设计、底物范围扩展以及环境友好性方面取得了显著的改进。本文简要介绍了Kharasch-Sosnovsky反应的发现与新的研究进展, 结合前沿科研成果, 不仅有助于加深学生对基础有机化学中相关内容的理解, 同时可以有效补充现有教材中的知识空缺, 实现基础化学知识与学科前沿研究的深度融合。

**关键词:** Kharasch-Sosnovsky反应; 铜催化; 烯烃氧化; 不对称自由基反应

**中图分类号:** G64; O6

## Copper-Catalyzed C—O Bond Formation by Kharasch-Sosnovsky-Type Reaction

Pengzi Wang, Wenjing Xiao, Jiarong Chen \*

College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079, China.

**Abstract:** Transition metal-catalyzed carbon-heteroatom bond formation is a crucial area in synthetic organic chemistry. The Kharasch-Sosnovsky reaction, catalyzed by copper, facilitates the conversion of olefins to allylic esters using tert-butyl peroxybenzoate as both an oxidant and oxygen source. In line with the “National Dual-Carbon Strategy”, the development of green and efficient catalytic systems for carbon-based transformations has become a key focus in organic chemistry. In this context, the Kharasch-Sosnovsky-type reaction has witnessed notable advances regarding asymmetric versions, ligand design, substrate scope expansion, and sustainable conditions. By surveying the cutting-edge chemical research, this paper presents a concise overview of the discovery and new progress of Kharasch-Sosnovsky reaction. It is hoped that this review can not only enhance students' comprehension of fundamental organic chemistry concepts, but also effectively fill the gaps in existing textbooks, achieving a deep integration of basic chemical knowledge with cutting-edge research in the discipline.

**Key Words:** Kharasch-Sosnovsky reaction; Copper catalysis; Olefin oxidation; Asymmetric radical reaction

碳-杂原子偶联反应在有机合成领域的重要性不言而喻, 它涉及碳原子与杂原子(如氮、氧、硫、磷等)之间化学键的形成。这类反应在有机合成、药物研发、材料科学以及环境科学等多个领域都具有重要的应用价值。在国家“双碳战略”的引导下, 通过探索新的合成策略和方法来实现碳-杂原子

收稿: 2024-06-24; 录用: 2024-07-22; 网络发表: 2024-09-10

\*通讯作者, Email: chenjiarong@mail.ccnu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(22171099)

键的高效构建将对推动相关领域的发展具有深远影响。Kharasch-Sosnovsky反应是一类重要的有机化学自由基反应，涉及到烯烃在铜络合物的催化下发生烯丙位氧化反应，生成烯丙基酯类化合物。自20世纪50年代Kharasch和Sosnovsky两位化学家首次报道以来<sup>[1,2]</sup>，该反应已经得到了广泛的研究和应用，并且在反应的不对称版本、配体设计、底物范围扩展以及环境友好性方面取得了显著的改进，已经成为一类构筑碳氧键的实用性合成方法之一。

目前，本科生的有机化学课程对“过渡金属催化的碳-杂原子偶联反应”这一关键领域的介绍略显单薄。在《基础有机化学》第4版教材第25章中<sup>[3]</sup>，这一小节内容仅包含了两个构筑碳氮键的人名反应，并未涉及碳氧键偶联反应，这在一定程度上限制了学生对这一领域的全面了解。为了增强这一章节的深度和广度，笔者建议补充铜催化Kharasch-Sosnovsky型反应构筑碳氧键的相关内容，从而对过渡金属催化碳-杂原子偶联反应进行更为详尽的阐述。不过，在基础有机化学的实际教学过程中，如果课程容量有限，相关内容也可以补充在化学专业高年级课程教学内容中，例如高等有机化学、金属有机化学等。将前沿科研成果融入现代有机化学课程中，不仅可以丰富教学内容，拓宽学生的知识面和学术视野，加深学生对过渡金属有机化合物的基元反应、自由基反应及不对称催化等相关知识点的理解和应用，还能传达现代化学绿色高效的合成理念，提高学生对有机化学的学习兴趣与认知能力。这一举措对于具有创新精神和实践能力的新时代化学人才的培养具有重要意义。

## 1 Kharasch-Sosnovsky反应的发现及原理

M. S. Kharasch (Morris Selig Kharasch, 1895–1957)出生于乌克兰的克雷梅涅茨(Kremenetz)，在13岁时前往美国接受教育。1919年，他在芝加哥大学获得博士学位，之后留校任教，1922年被马里兰州大学聘为助理教授。1936年，Kharasch教授创办了美国化学会的《有机化学杂志》(*Journal of Organic Chemistry*)。1946年，他当选为美国国家科学院院士。Kharasch教授在自由基加成和聚合反应方面做出了卓越的成就，1933年Kharasch教授发现烯烃在过氧化物存在条件下生成反马氏加成的产物，这种反应被称为自由基加成反应(*free radical addition*)，这一现象被称为过氧化效应(*peroxide effect*)或Kharasch效应。Kharasch教授的这项工作对于有机化学的教学和实践都具有重要意义，是有机化学领域的一个重要里程碑，对自由基化学的发展产生了深远的影响。为纪念他的杰出贡献，芝加哥大学化学系还特别设立了以他名字命名的Kharasch讲座。

G. Sosnovsky (George Sosnovsky, 1920–2018)出生于俄罗斯圣彼得堡(St. Petersburg)，是一名杰出的科学家，在药物化学和有机化学方面均做出了重要的贡献。1948年，他在奥地利因斯布鲁克大学获得博士学位。1956年，他应邀到芝加哥大学的Kharasch教授课题组工作，担任博士后助理研究员。著名的Kharasch-Sosnovsky反应便是在这一期间被发现的。

Kharasch教授和Sosnovsky博士发现，当反应体系中存在催化量的溴化亚铜时，在80 °C的条件下，环己烯和过氧苯甲酸叔丁酯能够发生反应产生单一的烯丙酯产物(图1a)<sup>[1]</sup>。这一精准的化学反应选择性在当时立刻引起了大家的关注，作者推断这一反应可能经历自由基路径。如图1b所示，首先，过氧苯甲酸叔丁酯与溴化亚铜发生单电子转移过程(*single-electron-transfer*, SET)产生苯甲酸铜物种和叔丁基氧自由基。接着，叔丁基氧自由基选择性地攫取环己烯烯丙位的氢原子产生烯丙基自由基。随后，烯丙基自由基与苯甲酸铜反应经历烯丙基铜中间体生成相应的烯丙基酯<sup>[2,4]</sup>。

在后续的研究中，含有末端双键的链状烯烃也被证明能够在相似的条件，选择性地烯丙位引入酯基。在金属催化剂方面，钴盐也能催化该反应发生，但催化效果不如铜盐。囿于当时的实验条件，该反应仍然存在一些局限性。其一是反应温度，反应最合适的温度为80–125 °C，若降低温度至60–70 °C，反应便进行缓慢；其二是反应所需要过氧化物的可获得性，当时只有过氧苯甲酸叔丁酯(*t-butyl perbenzoate*, TBPB)和过氧乙酸叔丁酯(*t-butyl peracetate*)在市场上可以买到。尽管作者发现使用烷基羧酸作为反应溶剂可以部分克服底物范围这一局限，但是反应收率不尽如人意(图1c)。

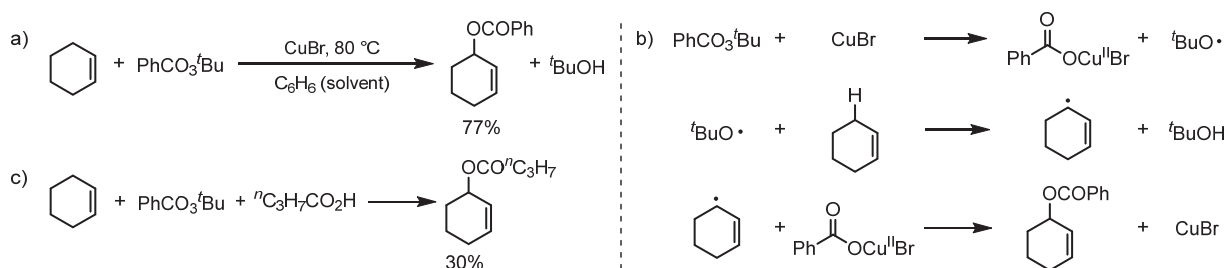


图1 Kharasch-Sosnovsky反应的发现及可能的反应机理

这一研究成果最早于1957年11月被《美国化学会志》(*Journal of the American Chemical Society*)接收, 于1958年2月正式出版。遗憾的是, 杰出的化学家Kharasch教授于1957年10月9日在哥本哈根逝世。他遗留下来的这一反应, 不仅代表了他在化学领域的卓越贡献, 也成为了化学史上的一份宝贵遗产。

## 2 不对称Kharasch-Sosnovsky反应的实现与发展

在20世纪90年代中期, Kharasch-Sosnovsky反应的不对称版本取得了显著进展。1995年, Pfaltz研究组利用三氟甲磺酸亚铜CuOTf和手性双噁唑啉配体(L1和L2)作为催化剂, 过氧苯甲酸叔丁酯作为氧化剂, 成功实现了环烯类化合物的不对称烯丙位酯化反应<sup>[5]</sup>。对于环戊烯、环己烯和环庚烯底物, 反应在低温下能以中等的收率和对映选择性得到相应的烯丙酯产物, 但需要很长的反应时间(图2a)。使用相同的铜盐和手性配体L1, Andrus研究组实现了两种开链烯烃(烯丙基苯和1-辛烯)的烯丙位氧化反应, 但其对映体选择性显著降低(图2b)<sup>[6]</sup>。

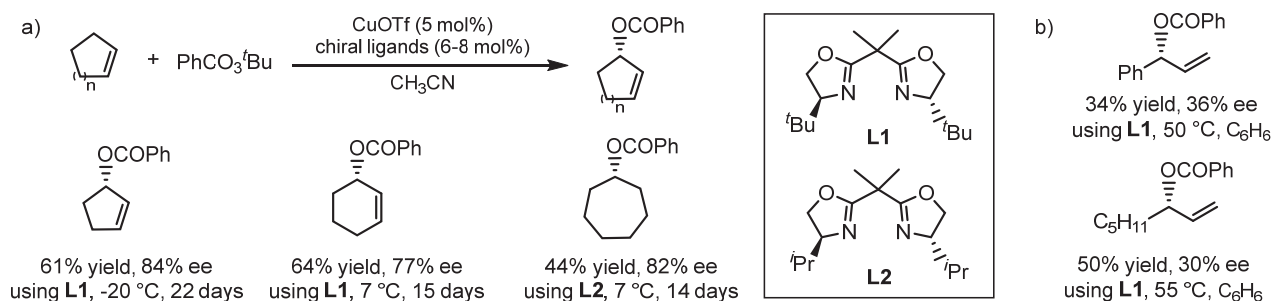


图2 不对称Kharasch-Sosnovsky反应的早期研究成果

mol%为摩尔百分比

受到早期研究工作的启发, 化学家们开发了一系列含有不同取代基的手性噁唑啉配体(图3), 这些配体在反应体系中通常表现出优异的对映选择性控制<sup>[7,8]</sup>。此外, 联吡啶型、菲啶型以及氨基酸型手性配体在该类反应中的应用潜力也得到了挖掘, 但其催化效率和对映选择性处于中等水平。

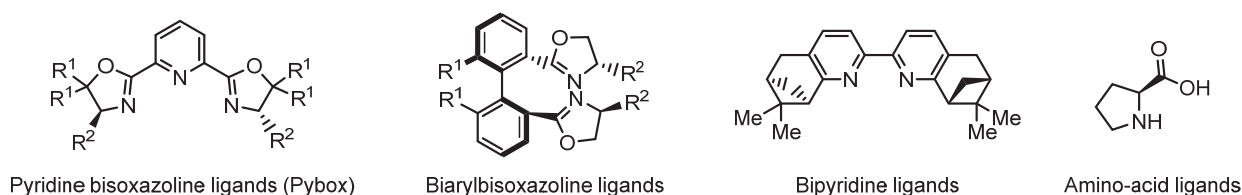


图3 不对称Kharasch-Sosnovsky反应中常用配体骨架

### 3 面向双碳目标的Kharasch-Sosnovsky反应

随着全球对环境保护和可持续发展的日益重视,化学学科正面临着前所未有的挑战和机遇。2020年9月22日,国家主席习近平在第七十五届联合国大会上宣布,中国力争在2030年前二氧化碳排放达到峰值,努力争取2060年前实现碳中和目标。响应国家的重大战略需求,开发创新的反应路径,提高含碳物质的高效转化,加速绿色合成和可持续化学进程,已经成为化学学科的重中之重。

面向国家双碳战略目标,化学工作者们积极响应,致力于设计开发高效的催化剂和反应路径,以推动绿色合成和可持续化学的发展。在这个过程中,Kharasch-Sosnovsky反应作为一类重要的合成方法,也获得了全新的发展。

传统的Kharasch-Sosnovsky反应通常使用过氧羧酸酯作为氧化剂和氧亲核试剂,经由氢原子转移过程产生相应的烯丙基自由基。这个机理模式也导致反应在底物的选择上存在极大的局限性。2022年,龚流柱教授课题组对传统的方法进行了改进与创新,发展了多组分不对称烯丙基自由C—O偶联策略(图4a)<sup>[9]</sup>。该策略通过对大宗化学品——脂肪烷烃 $sp^3C-H$ 键的选择性活化产生烷基自由基,利用1,3-二烯作为自由基受体。在反应体系中,烷基自由基被1,3-二烯捕获产生更为稳定的烯丙基自由基,该烯丙基自由基经后续的铜催化不对称C—O偶联过程产生相应的手性烯丙酯产物。

除了过氧酯这类化合物之外,化学家们还考虑能否把其他类型的过氧化物应用于该反应中。例如,鲍红丽研究员利用不对称铜催化策略发展了二酰基过氧化物参与的烯丙位C—O偶联反应(图4b)<sup>[10]</sup>。在该反应中,二酰基过氧化物同时作为碳自由基源和氧源的供体,在一价铜盐 and 手性吡啶双噁唑啉型手性配体的催化作用下,产生烷基自由基和氧亲核试剂,同时释放出一分子二氧化碳。

这些策略无疑突破了传统的Kharasch-Sosnovsky反应的底物限制,极大地丰富了产物的结构多样性,为高效制备多官能化的手性烯丙酯类化合物提供了高效可行的合成手段。此外,化学家们也在不断探索新的催化策略和反应机制,以期实现含碳物质的高效转化和绿色合成。

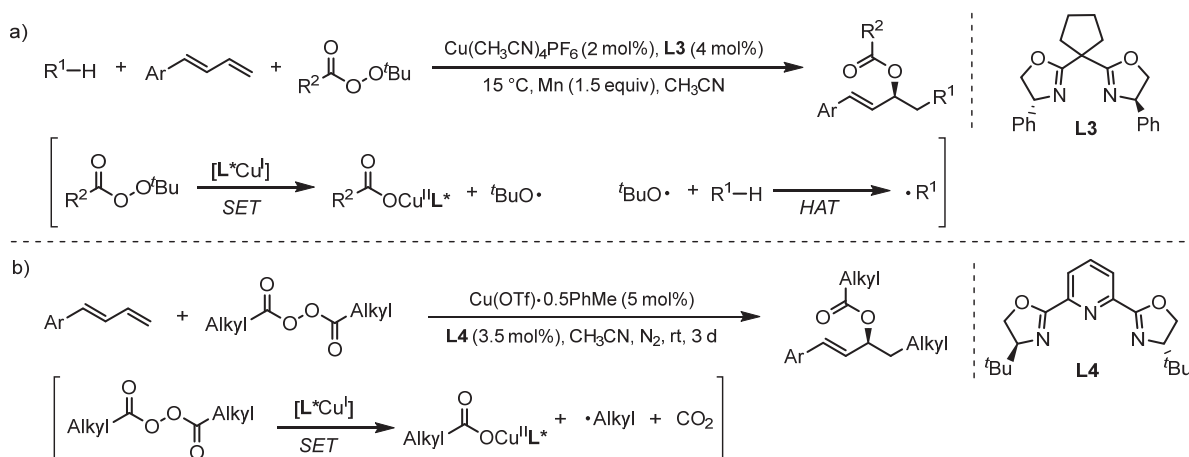


图4 铜催化过氧化物参与的不对称烯丙位酯化反应

可见光是一种绿色、安全且可再生的化学能源,具有促进有机分子转化的潜力<sup>[11]</sup>。在过去几十年里,借助于国内外化学家们的共同努力,光氧化还原催化已然成为有机合成领域一种新兴而极其强大有效的工具<sup>[12]</sup>。在常见的光氧化还原催化循环中,光催化剂吸收可见光达到激发态,激发态的光催化剂具有更强的氧化还原能力,可以与底物之间通过单电子转移(SET)过程产生各种高活性的开壳自由基中间体。肖文精教授和陈加荣教授团队将光氧化还原催化和不对称铜催化结合起来,利用可环丁酮脲脂类底物同时作为自由基前体和氧源供体,发展了一类可见光驱动铜催化的不对称烯丙位

酯化反应(图5a)<sup>[13]</sup>。此外,通过使用酮肟碳酸酯作为自由基前体,在外加羧酸作为氧源的条件下,该课题组同样实现了1,3-二烯、肟碳酸盐和羧酸的三组分不对称自由基偶联反应(图5b)<sup>[14]</sup>。该反应具有温和的反应条件、简单易行的步骤,且反应原料易得,展现出优异的化学选择性、区域选择性和对映选择性,为传统Kharasch-Sosnovsky类型反应的改革与创新提供了新的思路。

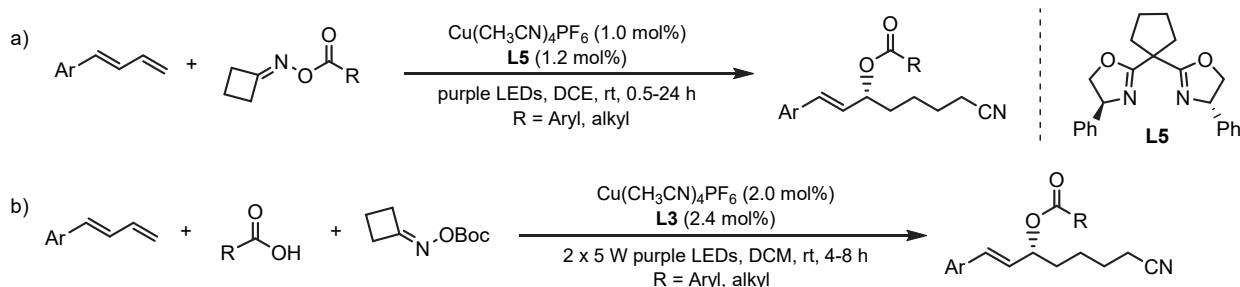


图5 可见光驱动铜催化的不对称烯丙位酯化反应

在该反应过程中,铜盐与手性双噁唑啉配体L5形成的络合物扮演着双功能角色:一方面作为光催化剂,通过活化酮肟碳酸酯经由单电子转移过程可控地生成相应的羧烷基自由基;另一方面作为手性偶联催化剂来催化立体选择性的C—O键构建。该反应的大致机理过程如下(图6)<sup>[14]</sup>:首先,羧酸底物与手性一价铜盐经过配体交换,形成手性羧酸铜物种A;该物种在紫光照射下达到激发态,随后与底物发生单电子转移生成Cu(II)物种C和亚胺自由基,同时释放出羧酸根阴离子BocO<sup>-</sup>;其中,亚胺自由基经环张力驱动β-C—C键断裂形成羧烷基自由基,并被1,3-二烯底物捕获生成相对稳定的烯丙基自由基。羧酸配位的手性Cu(II)络合物对碳自由基具有较好的捕获能力,能够捕获烯丙基自由基下形成π-烯丙基Cu(III)络合物,经还原消除生成最终目标产物,重新生成Cu(I)络合物进入下一个催化循环。

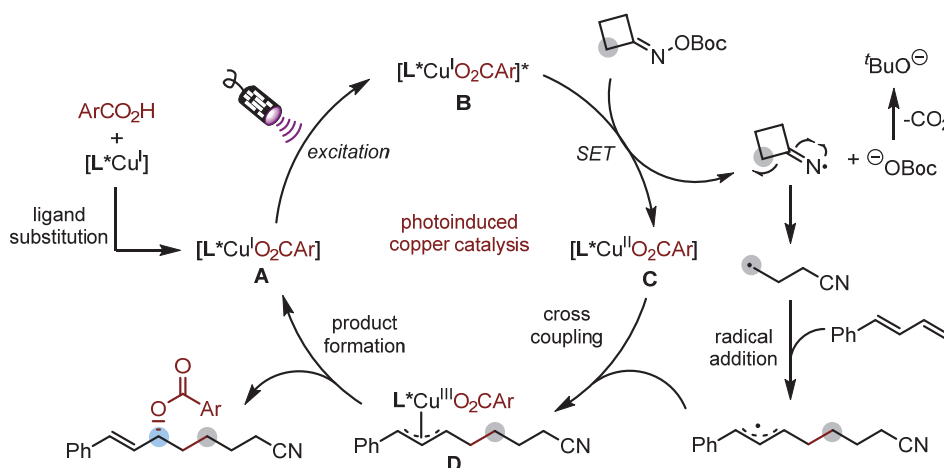


图6 可能的反应机理

对于Kharasch-Sosnovsky反应而言,探索更广泛的氧源用于合成醇、酚和醚等化合物是一个重要的研究方向。同时,推动这一反应向环境友好型发展,正逐渐成为研究的主流趋势。相关策略包括采用安全性更高、操作更为简便的氧化剂,以及探索在水相或无溶剂条件下实施反应的可能性等。除了本文介绍的反应外,构建碳氧键的方法还有很多,例如,威廉姆森醚合成(William ether synthesis),即卤代烃与醇钠或酚钠之间发生S<sub>N</sub>2亲核取代反应形成醚类化合物,也是构筑碳氧键的经典手段之

一。该方法适用范围比较广泛，但需要预先制备金属醇盐，这导致化合物中对碱敏感的基团无法适用。此外，雷福尔马茨基反应(Reformatsky reaction)、达参反应(Darzens reaction)及光延反应(Mitsunobu reaction)分别适用于合成 $\beta$ -羟基酯、环氧化合物、酯(醇、酚和醚)等，但这些方法都需要选择特定的底物和试剂。在实际应用中，化学家会根据具体的合成目标和可用资源来选择合适的方法。

#### 4 结语

Kharasch-Sosnovsky反应作为实现碳氧键构筑的一个有效策略，在有机化学中占有十分重要的地位。本文简要介绍了Kharasch-Sosnovsky反应的历史发展过程，着重强调新时代背景下传统反应的改革与创新，其中涉及了本科有机课程中的诸多知识点，包括过氧化物反应性、自由基反应、金属催化、不对称催化等。将学科前沿与基础课堂相融合，旨在巩固学生对相关知识的理解，拓宽学术视野，传达可持续合成和绿色化学的理念，避免在本科教学中出现课堂与前沿研究的脱节，希望本文能为相关教学科研工作者提供一定的依据和参考。

#### 参 考 文 献

- [1] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 756.
- [2] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5819.
- [3] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 464.
- [4] Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 774.
- [5] Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1831.
- [6] Andrus, M. B.; Argade, A. B.; Chen, X.; Pamment, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2945.
- [7] Eames, J.; Watkinson, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3567.
- [8] Zhu, N.; Yao, H.; Zhang, X.; Bao, H. *Chem. Soc. Rev.* **2024**, *53*, 2326.
- [9] Fan, L.-F.; Liu, R.; Ruan, X.-Y.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 946.
- [10] Zhu, X.; Jian, W.; Huang, M.; Li, D.; Li, Y.; Zhang, X.; Bao, H. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6670.
- [11] Ciamician, G. *Science* **1912**, *36*, 385.
- [12] 陈帅, 顾成奕涵, 朱成建, 谢劲. 大学化学, **2022**, *37* (7), 2110063.
- [13] Chen, J.; Liang, Y.-J.; Wang, P.-Z.; Li, G.-Q.; Zhang, B.; Qian, H.; Huan, X.-D.; Guan, W.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13382.
- [14] Wang, P.-Z.; Wu, X.; Cheng, Y.; Jiang, M.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 22956.