

可见光催化的自由基重排反应

于桐炎, 胥攀*

东南大学化学化工学院, 南京 211189

摘要: 重排反应是本科有机化学教学内容的重点之一。然而, 相较于被广泛介绍的离子型重排反应和周环反应, 自由基重排反应在大学教学中却介绍很少, 这在一定程度上造成了学生知识体系的缺失。本文紧跟学科前沿发展动态, 从本科生已具备良好基础的官能团视角出发, 分类介绍可见光催化的自由基重排反应。通过挑选既具代表性又易于本科生理解的反应实例来讲述, 从机理层面出发深入剖析, 实现基础课堂与前沿化学有效融合, 在补全教材盲区的同时拓宽了学生的知识视野, 激发了他们探索化学奥秘的热情与兴趣。

关键词: 可见光催化; 自由基反应; 重排反应; 有机化学

中图分类号: G64; O6

Visible-Light Photocatalyzed Radical Rearrangement Reaction

Tongyan Yu, Pan Xu *

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing 211189, China.

Abstract: Rearrangement reactions are a key focus in undergraduate organic chemistry education. However, while ionic rearrangement reactions and pericyclic reactions are extensively covered, radical rearrangement reactions are rarely introduced in university curricula. This gap often results in an incomplete understanding of the subject by students. This article aligns with recent developments in the field and presents an overview of visible-light photocatalyzed radical rearrangement reactions, framed through the lens of functional groups, which undergraduates are well-prepared to grasp. By selecting representative reactions that are both illustrative and accessible to undergraduates, and by analyzing them from a mechanistic standpoint, this paper aims to bridge the gap between foundational teaching and cutting-edge chemistry. This approach not only addresses gaps in textbooks but also broadens students' knowledge, fostering their curiosity and enthusiasm for exploring the mysteries of chemistry.

Key Words: Visible light catalysis; Radical reaction; Rearrangement reaction; Organic chemistry

1 引言

在大学化学中, 重排反应是一类非常重要的有机化学反应, 它指分子中原子或官能团从原位置迁移到分子内其他位置的反应。重排反应通常伴随分子骨架的变化, 对分子的结构和性质产生显著影响, 在提高分子合成效率和分子复杂度方面发挥着重要的作用。按反应历程分类, 重排反应主要包含协同重排(周环反应)、离子型重排及自由基重排反应(图1)。周环反应与离子型重排因其研究历史较长, 相关反应介绍和总结在大学有机化学课程的多个章节中都有所涉及。相比之下, 自由基重排反应, 往往被认为是一种规律性弱的重排类型, 在大学有机化学课程中鲜有提及, 其重要性常被

忽视。在大学化学教材中,提及自由基重排反应往往讨论的是1,2-芳基迁移,即一个芳基从一个位置迁移到相邻的位置上。1944年, Urry和Kharrasch在进行氯代新戊烷的格氏反应时,在催化量的氯化钴存在时,发现了自由基1,2-芳基迁移产物,随后的很多机理研究表明该反应经历了一个寿命短暂的螺三元环自由基中间体(图1c) [1]。该反应也代表了以 β -芳基碳为中心的第一个自由基1,2-迁移(Neophyl重排)。

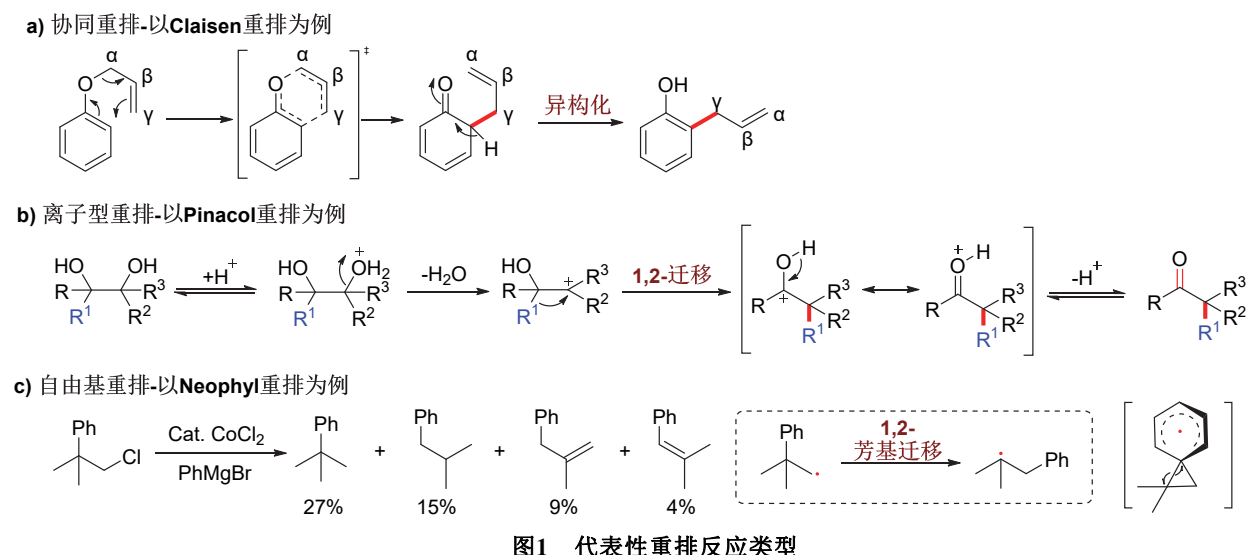


图1 代表性重排反应类型

在自由基重排(Radical Rearrangements)反应中,自由基作为反应中间体参与重排过程。自由基重排反应相对较少被系统研究,部分原因是由于人们长期对自由基化学的误解,即认为自由基中间体的高活性导致反应难以预测和控制。然而,近年来随着有机光化学的快速发展,自由基反应在有机合成中的重要性逐渐凸显。其中,可见光氧化还原催化[2]因其独特的催化模式以及绿色温和的反应条件,已经发展成为有机合成的重要手段。光催化剂在有机光化学领域中的应用广泛,其类别可主要划分为以过渡金属离子,尤其是铱或钌为核心构建的金属有机配合物(图2a)及一系列无金属有机光催化剂,诸如4CzIPN和4DPAIPN等(图2b)。在光氧化还原催化过程中,光催化剂吸收可见光之后发生分子内的电荷转移,从而由基态转化为激发态,该激发态物种与底物之间发生单电子转移,在温和的条件下生成活性的自由基或者自由基离子,这些活性中间体继而通过加成、偶联等反应途径引发反应。

本文通过精心挑选易于本科生理解的可见光催化反应实例,剖析其机理,旨在帮助学生更深入地理解自由基重排反应。这不仅是对本科阶段有机化学课程中重排反应相关知识的有力拓展和延伸,更是将前沿科学知识融入教学内容的创新尝试。此举有助于拓宽学生的知识视野,增强其对有机化学的学习兴趣和认知能力,更有可能激发他们的科研热情,引领他们探索前沿热门领域。

2 可见光催化的自由基重排反应

可见光氧化还原催化的快速发展为自由基合成化学注入了新的血液,这一新颖的催化模式高效利用可见光能,可以在温和的条件促进单电子转移,实现活性自由基或自由基离子中间体的生成和转化。近年来,这一催化模式,被广泛应用到多种重排类型中,使得自由基重排反应过程重新焕发出新的活力,已经为分子重组及复杂分子的构建提供了一个经济且绿色的技术平台。有别于经典离子重排反应,自由基重排反应极具特色,可以实现杂芳基等一系列官能团的迁移重排反应。考虑到官能团是大学有机化学的核心内容,本文将按迁移的官能团类型分类介绍自由基重排反应。

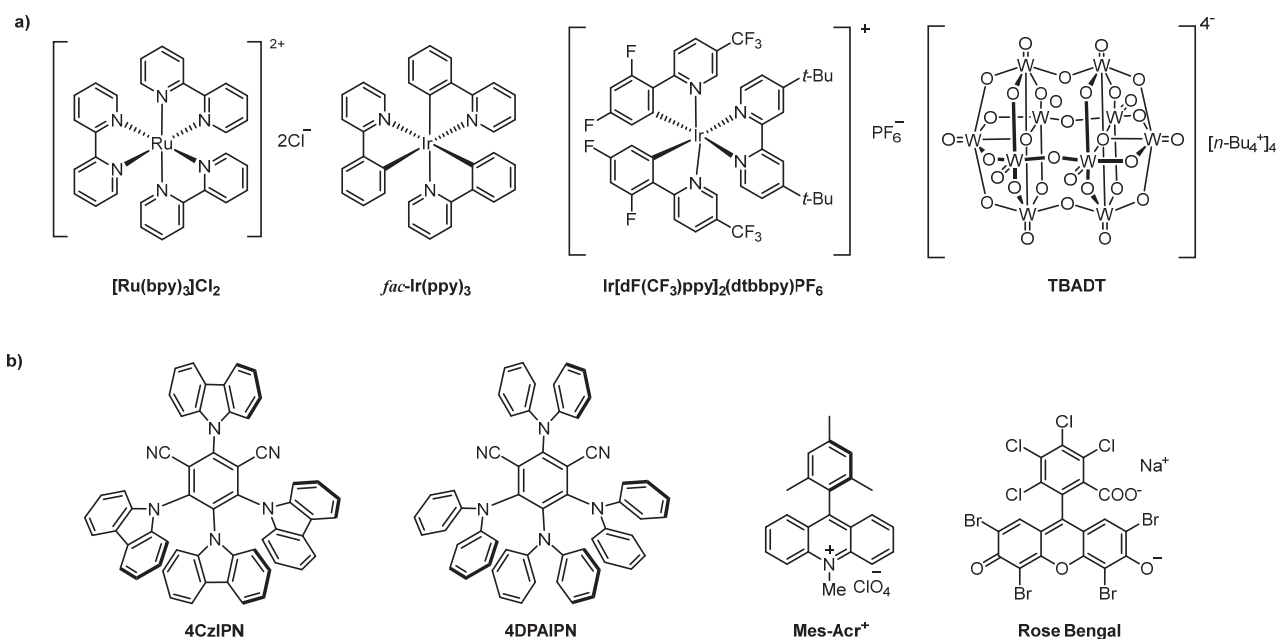


图2 代表性光催化剂

2.1 芳基重排

2015年,南京大学的朱成建课题组以1,1-二芳基取代的烯丙醇作为底物,通过二氟溴乙酸乙酯为自由基源, $fac-Ir(ppy)_3$ 做光催化剂,利用1,2-芳基重排策略,实现了烯炔的氟烷基化/芳基化双官能化反应(图3)^[3]。根据作者所提出的氧化淬灭循环的催化机理: $fac-Ir(ppy)_3$ 在蓝色LED (Light-emitting diode, 发光二极管, 是一种电致发光的半导体器件)照射下由基态转化为激发态,该激发态催化剂通

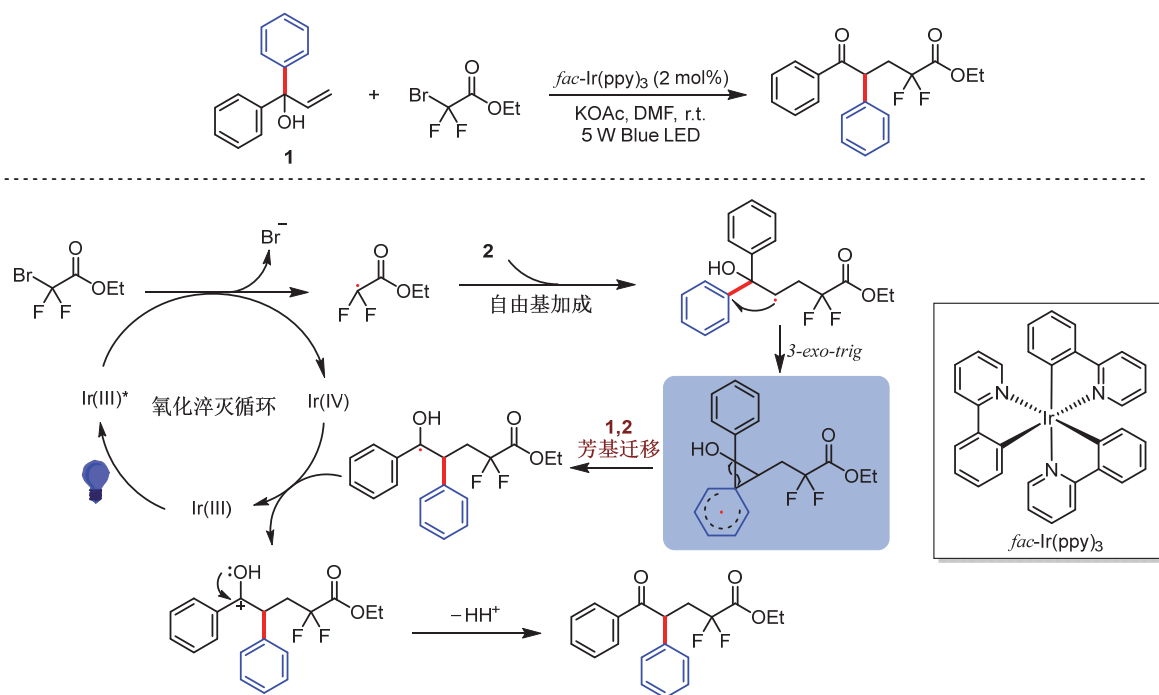


图3 可见光催化的烯丙醇的二氟烷基化/1,2-芳基重排反应

过单电子转移(Single-Electron Transfer, SET)过程还原二氟溴乙酸乙酯生成二氟烷基自由基和溴负离子(溴二氟乙酸乙酯的还原电位为 $E_{1/2} = -0.89 \text{ V vs. SCE}$; 激发态光催化剂电位 $E_{1/2}(\text{M}^*/\text{M}^+) = -1.73 \text{ V vs. SCE}$)。该自由基与底物**1**中的双键进行自由基加成反应,得到烷基自由基中间体,随后通过3-*exo-trig*自由基环化生成关键的螺三元环自由基中间体,随后发生自由基 β -消除实现1,2-芳基迁移得到氧邻位自由基中间体。最后该自由基被氧化态的铱催化剂氧化后脱质子生成目标产物。根据作者的实验数据表明有吸电子或给电子官能团取代的苯基均可以有中等至优秀的收率得到迁移产物,而当两个苯基只有其中一个有吸电子基团取代时,产物主要为含有吸电子基团取代的苯基迁移产物。

芳基重排不局限于苯环,含有杂原子的芳香性杂环例如噻吩,可以经由类似的策略发生自由基重排。经典的Smiles重排反应是指分子内芳基亲核取代反应,该反应对底物的电性较为敏感。可见光催化的发展极大地推动了自由基型Smiles重排反应的发展。2015年,Stephenson课题组报道了可见光催化的杂环芳基磺酸酯的Smiles重排反应(图4)^[4]。与经典离子型Smiles重排相比,该反应条件温和且底物适用性广。从作者提出的反应机理来看,首先光敏剂 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ 被蓝色LED照射下激发生成激发态的二价铱中间体($E_{1/2}(\text{M}^*/\text{M}^-) = +0.77 \text{ V vs. SCE}$),该中间体能够被体系中加入的三丁基胺还原淬灭,生成还原性的一价铱配合物($E_{1/2}(\text{M}/\text{M}^-) = -1.33 \text{ V vs. SCE}$),随后与底物氟烷基溴代物**2**发生SET,本身被氧化成为二价铱配合物,完成光催化的循环,同时生成氟烷基自由基。该自由基中间体经分子内5-*exo-trig*环化及自由基 β -消除实现Smiles重排并脱除一分子二氧化硫,得到烷氧自由基。最终该中间体与体系中的三级胺发生氢原子转移(Hydrogen Atom Transfer, HAT)生成最终产物取代的杂芳环取代的二氟乙醇。作者在反应机理中指出体系中还可能同时存在自由基链式过程。(注:在可见光催化循环过程中,如果激发态的光催化剂首先失去电子被氧化,则该循环叫做氧化淬灭循环;反之,若激发态的光催化剂首先得到电子被还原,则该循环称之为还原淬灭循环。)

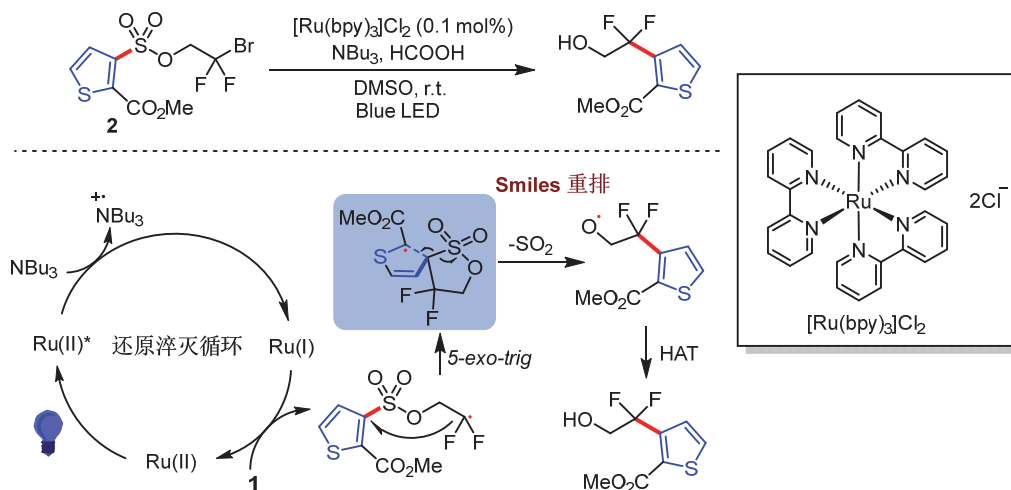


图4 可见光催化的杂环芳基磺酸酯Smiles自由基重排反应

2.2 烯基重排

烯基作为常见的官能团之一,在有机合成中具有重要作用,烯基的合成和转化也是大学有机化学的重点知识。Stephenson课题组在探索可见光催化的自由基Smiles重排过程中,发现碳碳双键也可以实现基团迁移(图5)^[4]。该课题组设计利用溴代的烯基磺酸酯**3**作为底物,在可见光催化条件下发生单电子的还原生成二氟烷基自由基,随后发生5-*exo-trig*自由基环化生成关键的芳基自由基中间体,继而通过自由基 β -消除反应实现1,4-烯基迁移。生成的自由基由于不稳定,很容易脱去一分子二氧化硫,并相继发生SET及质子化过程得到最终产物烯基二氟乙醇产物。该片段是前列腺素类似物

Tafluprost的关键结构单元。

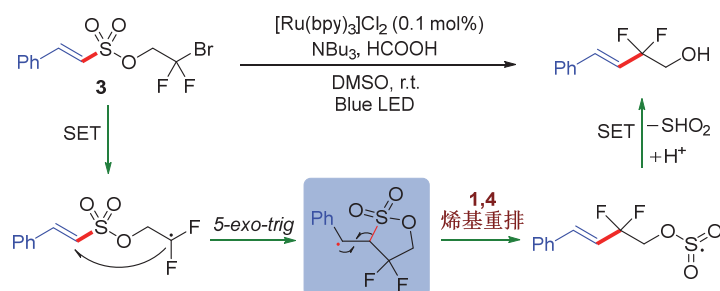


图5 可见光催化的溴代烯基磺酸酯的1,4-烯基重排反应

2.3 炔基重排

类似于烯基，炔基作为一类常见的不饱和官能团，也可以通过加成消除机制实现基团迁移重排反应。我国苏州大学/上海交通大学的朱晨课题组对于自由基重排反应做了深入系统的研究，取得了一系列杰出的研究成果^[5]。2017年，朱晨课题组报道了Umemoto试剂(还原电位为 $E_{1/2} = -0.89 \text{ V vs. SCE}$)作为三氟甲基自由基源，*fac*-Ir(ppy)₃ (激发态光催化剂电位 $E_{1/2}(\text{M}^*/\text{M}^+) = -1.73 \text{ V vs. SCE}$)作为光催化剂的烯炔三氟甲基化/炔基迁移反应^[6]。反应机理如图6所示：在光催化下Umemoto试剂发生单电子还原产生三氟甲基自由基，随后该自由基对烯炔4加成所生成的烷基自由基通过5-*exo-dig*自由基环化生成很不稳定的环状烯基自由基中间体。该自由基倾向于发生 β -消除生成热力学更稳定的氧邻位自由基。最终该自由基中间体发生SET氧化及脱质子化得到1,4-炔基迁移产物。富电子和缺电子基团取代的芳炔基都能实现基团迁移，芳炔基的取代基位阻效应对迁移的影响较小。

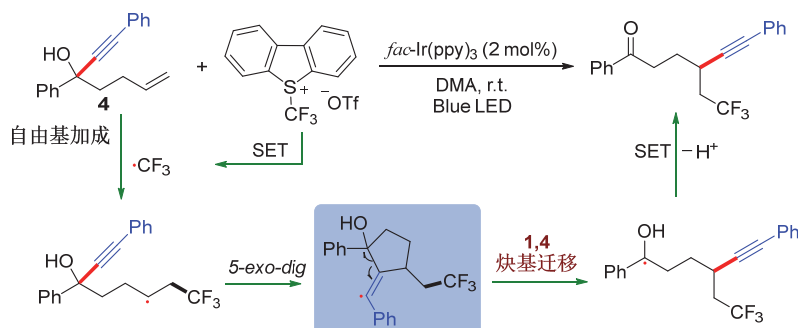
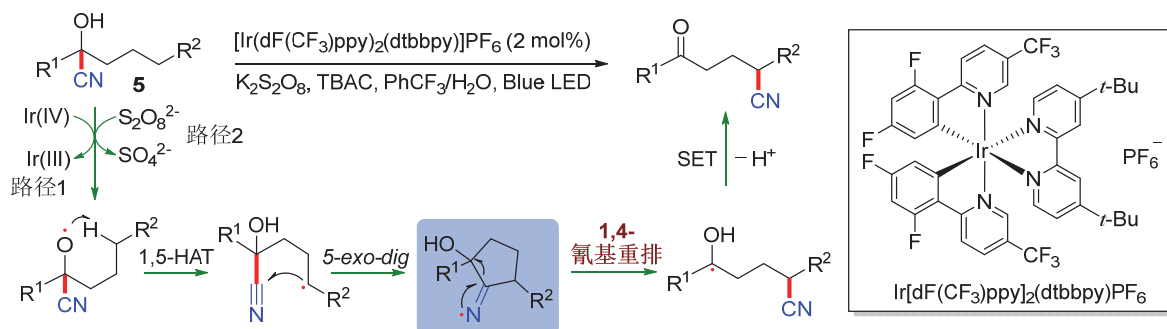


图6 可见光催化的烯炔三氟甲基化/1,4-炔基迁移反应

2.4 氰基重排

氰基结构是碳氮三键，类似于炔基官能团，常作为自由基加成的受体实现自由基官能团迁移。2019年，朱晨课题组结合氢原子转移和氰基迁移策略，利用光氧化还原催化手段，以Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆为光催化剂($E_{1/2}(\text{M}^*/\text{M}^-) = +1.21 \text{ V vs. SCE}$)，过硫酸钾作为氧化剂实现了未保护氰醇的高效转化(图7)^[7]。作者在反应机理中指出，未保护氰醇5首先被氧化生成烷氧自由基，该第一步的烷氧自由基可能经过Ir(III)/Ir(III)^{*}/Ir(IV)催化循环中的四价铱氧化生成，过硫酸根负离子可能作为弱碱促进该氧化反应的发生(路径1)，此外也不能排除过硫酸根负离子作为氧化剂直接参与攫氢过程继而引发自由基链反应的可能性(路径2)。生成的烷氧自由基通过引发分子内1,5-氢转移(HAT)过程，实现远端的区域选择性碳氢键活化生成烷基自由基，进一步引发后续的氰基迁移/氧化反应得到 δ -羰基氰化合物。

图7 可见光催化的1,4-氰基迁移/ $C(sp^3)$ -H键氧化反应

2.5 羰基重排

在大学有机化学中，羰基的化学转化是核心内容，围绕羰基讨论最多的是其作为亲电受体参与亲核加成反应，而羰基的自由基化学则很少提及。2016年，南方科技大学的刘心元课题组首次报道了可见光催化的 α -羟基醛酮的羰基迁移/烯烃双官能化反应(图8a)^[8]。在该工作中，作者设计了带有双键的一类 α -羟基醛化合物**6**，证实醛羰基同样可以作为自由基受体参与自由基环化/ β -消除反应实现自由基迁移反应。而且，作者发现在不同催化反应条件下，可以分别实现底物的1,2-/1,4-/1,5-羰基迁移反应。作者进一步将该重排策略巧妙应用到了中环骨架的构建(图8b)。

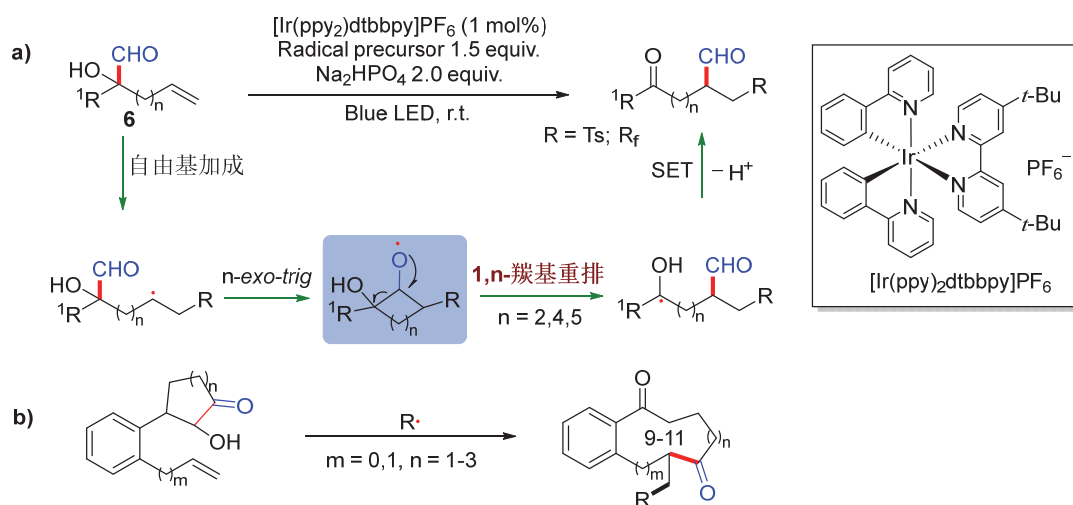
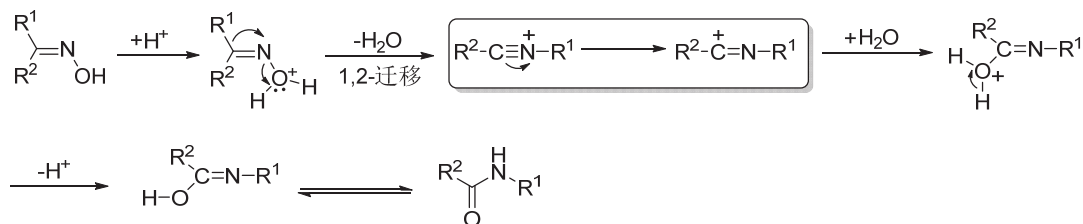


图8 可见光催化的羰基迁移/烯烃双官能化反应

2.6 脞基重排

脞基是由醛或酮的羰基与羟胺反应得到含有碳氮双键的官能团。在基础有机化学中，Beckmann重排反应占据着举足轻重的地位，它通常以脞为起始原料，在酸性环境下经历异构化过程，最终转化为 N -取代酰胺，此过程中脞的原始结构发生显著变化(图9a)^[9]。与Beckmann反应不同，光催化引发的自由基脞基迁移，可以在不改变脞的结构前提下，实现分子内官能团位置的迁移。2017年，朱晨课题组报道了溴二氟乙酸乙酯作为自由基源，*fac*-Ir(ppy)₃作为光催化剂，在蓝光下引发的脞醚重排反应^[10]。反应机理如图9b所示：在可见光催化下，通过单电子转移生成二氟烷基自由基，与底物**7**发生加成反应，随后经由5-*exo-trig*自由基环化生成五元环状自由基中间体，该中间体易发生 β -消除生成更稳定的氧邻位自由基，脞醚结构得到恢复并完成迁移，随后通过单电子转移，脱质子化得到相应的脞基1,4-重排产物。

a) Beckmann 重排



b) 可见光催化的肟基迁移

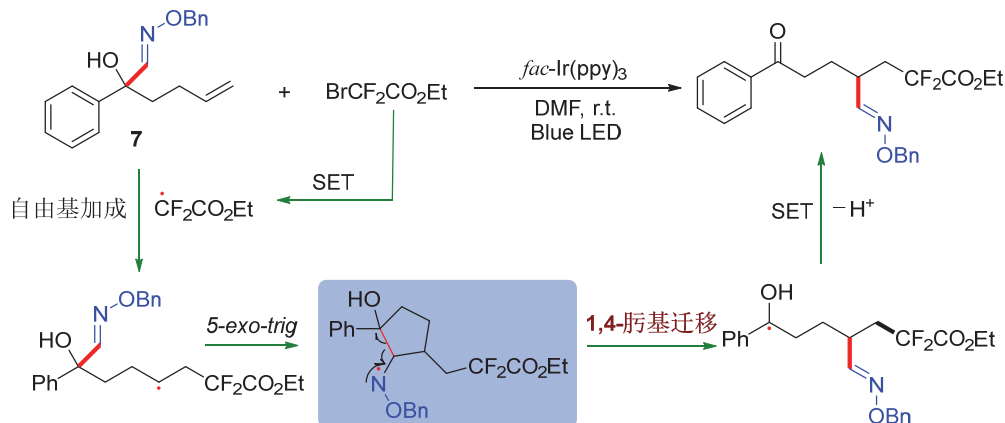


图9 经典Beckmann重排与可见光催化的1,4-肟基迁移

值得注意的是，尽管两者均涉及肟的重排，但机制与结果大相径庭。Beckmann重排侧重于肟相连烷基的迁移，是肟发生异构化为N-取代酰胺的过程，肟的原始结构不再保留。而光诱导的肟基迁移反应，则巧妙地通过自由基的加成与消除过程，实现了肟基在分子内的位置调整，同时保留了肟的完整性。

以上，我们精选了典型案例，对可见光催化下的自由基重排反应进行了简要介绍。在反应机制层面，涉及不饱和键的官能团迁移通常遵循自由基加成-消除的串联过程，即自由基加成生成环状中间体，不稳定的环状中间体发生开环消除实现不饱和官能团的迁移。同时，多种杂原子也展现出了显著的迁移能力，代表性的工作如2018年兰州大学韩丙课题组报道通过1,2-卤素自由基迁移合成卤代甲基异噻唑啉/环状硝酮^[11]、2019年Glorius课题组通过1,2-硅基自由基迁移合成硅醚衍生物的工作^[12]，本文对此类迁移类型暂不讨论。自由基重排反应极大地拓宽了化学反应模式的边界，使得许多曾被认为不可能实现的转化途径成为可能，同时也为复杂分子的合成开辟了新路径。作为离子型反应的重要补充，自由基重排反应在合成化学领域展现出了巨大的潜力和应用价值。

3 结语

本文以基础课堂中的重排反应为桥梁，无缝衔接了学科的前沿探索，引领学生踏入有机合成化学的前沿——可见光催化合成领域。通过光催化反应实例的介绍与实证分析的有机结合，本文剖析了可见光驱动下自由基重排反应的内在机理与规律，实现了与本科阶段经典重排反应理论的深度融合与相互印证，为大学有机化学的知识版图绘制了更加广阔的边界。自由基化学，作为当今有机化学领域中不可或缺的璀璨明珠，其重要性不言而喻。本文以自由基重排反应为切入点，不仅旨在加深读者对自由基反应机制的理解与掌握，更期望通过这一窗口，激发更多师生对自由基化学领域的浓厚兴趣与深入探索。我们衷心希望，自由基化学的璀璨光芒能够更加频繁地照亮大学课堂。

参 考 文 献

- [1] Urry, W. H.; Kharasch, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1438.
- [2] Christopher, K. P.; Danica, A. R.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [3] Xu, P.; Hu, K. D.; Gu, Z. X.; Cheng, Y. X.; Zhu, C. J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7222.
- [4] Douglas, J. J.; Albright, H.; Sevrin, M. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14898.
- [5] Wu, X.; Zhu, C. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1620.
- [6] Xu, Y.; Wu, Z.; Jiang, J. X.; Ke, Z. F.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4545.
- [7] Wang, M.; Huan, L. T.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 821.
- [8] Li, Z. L.; Li, X. H.; Wang, N.; Yang, N. Y.; Liu, X. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15100.
- [9] 彭贵存, 贾倍焕, 张生金, 郑学忠. *大学化学*, **1988**, *3* (6), 38.
- [10] Yu, J. J.; Wang, D. P.; Xu, Y.; Wu, Z.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 744.
- [11] Chen, H. L.; Wei, D.; Zhang, J. W.; Li, C. L.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2906.
- [12] Ye, J. H.; Quach, L.; Paulisch, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16227.