

## 酚类衍生物作为芳基自由基前体参与的高选择性反应进展

曹中艳<sup>1</sup>, 金胜男<sup>1</sup>, 王玉霞<sup>1</sup>, 陈依漪<sup>2</sup>, 孔宪强<sup>2,\*</sup>, 徐元清<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> 河南大学化学与分子科学学院, 河南 开封 475004

<sup>2</sup> 常州工学院化工与材料学院, 江苏 常州 213032

**摘要:** 酚是年产超千万吨的廉价化工原料, 广泛应用于有机合成中的各类重要转化。大学基础化学中关于酚类化合物反应类型的介绍主要是富电子芳环和酚羟基氧上的取代反应, 两类产物中均保留了酚的惰性C—O键。为进一步拓展酚类化合物的应用价值, 人们通过在酚氧原子上引入不同活化基, 借助金属催化打断C—O键, 实现了各类高效的脱氧偶联反应。然而, 该策略的反应条件通常较为苛刻, 并且可能导致产物中有金属残留, 限制了其在制药等领域的广泛应用。为挑战上述难题, 化学家们发现利用光、电等手段, 在温和条件下可将酚的一些简单衍生物通过C—O键的选择性断裂产生芳基自由基。借助芳基自由基的高反应活性和选择性, 实现一些新颖和高效的化学转化, 为酚的合成应用提供新的策略和方法。本文介绍了利用酚的三氟甲基磺酸酯、磷酸酯和碳酸酯等作为芳基自由基前体的挑战和难点, 以及如何实现一些精细化学品精准构建的最新研究进展, 期望可以为学有余力的同学们拓宽知识面。

**关键词:** 酚; 惰性C—O键; 选择性断裂; 芳基自由基; 光合成; 电合成

**中图分类号:** G64; O6

## Advances in Highly Selective Reactions Involving Phenol Derivatives as Aryl Radical Precursors

Zhongyan Cao<sup>1</sup>, Shengnan Jin<sup>1</sup>, Yuxia Wang<sup>1</sup>, Yiyi Chen<sup>2</sup>, Xianqiang Kong<sup>2,\*</sup>, Yuanqing Xu<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> College of Chemistry and Molecular Sciences, Henan University, Kaifeng 475004 China.

<sup>2</sup> School of Chemical Engineering and Materials, Changzhou Institute of Technology, Changzhou 213032 China.

**Abstract:** Phenols, produced at an annual volume exceeding ten million tons, are widely used in various key organic transformations due to their low cost. In introductory chemistry courses, the reactions of phenols typically involve substitutions at the electron-rich aromatic ring or the hydroxyl oxygen, leaving the inert C—O bond intact in the final products. To expand the utility of phenols, researchers have developed metal-catalyzed strategies that cleave the C—O bond by introducing activating groups at the oxygen atom, enabling efficient deoxygenative coupling reactions. However, these methods often require harsh conditions and may result in metal contamination, limiting their use in pharmaceutical and other sensitive applications. To address these limitations, recent studies have demonstrated that simple phenol derivatives can selectively cleave the inert C—O bond under mild conditions, using light or electricity to generate aryl radicals. The high reactivity and selectivity of these radicals enable novel and efficient chemical transformations, offering new strategies for the application of phenols in organic synthesis. This paper reviews recent advancements in using trifluoromethanesulfonates, phosphates, and carbonates of phenols as aryl radical precursors, discussing the challenges and breakthroughs in constructing complex molecules with high precision. This review aims to broaden the knowledge of advanced students in the field.

收稿: 2024-05-09; 录用: 2024-08-01; 网络发表: 2024-09-13

\*通讯作者, Emails: xuyuanqing@henu.edu.cn (徐元清); kongxq@czu.cn (孔宪强)

基金资助: 国家自然科学基金(22201062, 22372015, 22202021); 河南大学校级教改项目(HDXJG-2022-035)

**Key Words:** Phenols; Inert C—O bond; Selective cleavage; Aryl radicals; Photosynthesis; Electrosynthesis

酚是工业上年产千万吨的大宗化工原料，可通过生物质的降解获得。酚类结构单元是多种天然产物和药物活性分子的关键骨架，目前市售酚类化合物有千种以上，且大多价格低廉。酚作为常用化工原料，在药物研发、精细化工及材料(如制备酚醛树脂)等领域得到广泛应用<sup>[1,2]</sup>。大学《基础有机化学》中关于酚合成转化的介绍主要有两大类(图1, 左)<sup>[3]</sup>: 1) 富电子芳环的取代反应, 如邻或对位的卤化、磺化、硝化、Friedel-Crafts烷基或酰基化、Reimer-Tiemann甲酰基化、Kolbe-Schmitt羧基化、与甲醛缩合制备酚醛树脂等; 2) 酚羟基的烷基化、烯丙基化和Claisen重排、酯化和Fries重排等。以上两类反应中, 酚羟基的C—O键均保留在产物中。这是因为酚羟基与苯环的 $p-\pi$ 共轭效应使得C—O键的键能(键解离能BDE = 110.8 kcal·mol<sup>-1</sup>)较大, 通过切断该化学键实现转化的有效策略较少<sup>[4,5]</sup>。现代有机合成中, 为实现此类转化, 一般是在酚羟基的氧原子上引入不同的基团活化C—O键, 然后利用低价金属的氧化加成实现C—O键的选择性活化, 最终通过与不同亲核试剂的偶联实现脱氧官能团化(图1, 右上)。然而, 上述策略一般需要严苛的反应条件和贵金属催化剂, 导致产物中有金属残留, 限制了其在制药等领域的应用。因此, 发展温和条件下选择性断裂酚的惰性C—O键并实现脱氧转化的新策略与新方法, 并用于相关功能分子的合成及修饰, 具有重要的理论研究意义和实践应用价值, 是当前有机合成化学领域的重要研究热点之一, 值得广大科研工作者重点关注。

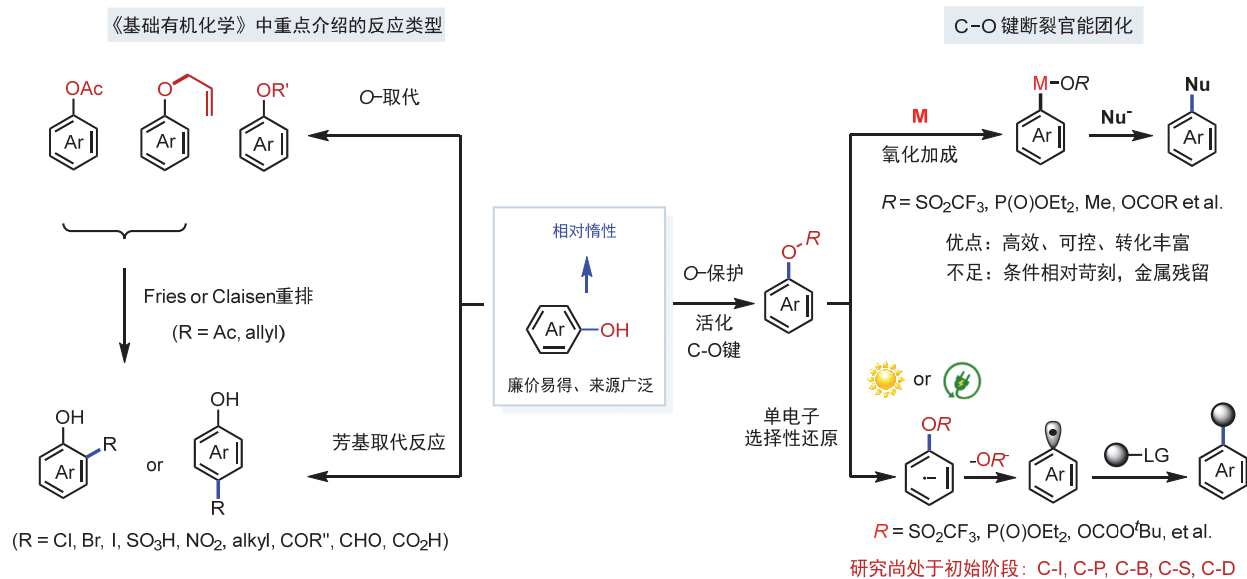


图1 酚参与的化学转化

近年来, 为在温和条件下有效活化分子中的惰性键, 利用光<sup>[6-8]</sup>、电<sup>[9-12]</sup>等合成手段对分子进行“赋能”已被证明是一种行之有效的方法, 利用此方法可以在温和条件下产生一些高活性的中间体, 从而为绿色新反应的开发提供新机遇。如: 芳基自由基作为一类高活性中间体, 由于其自由基碳为 $sp^2$ 杂化, 未成对单电子不能与芳环形成 $p-\pi$ 共轭, 稳定性比甲基自由基还低; 但由于芳基 $C_{sp^2}-H$ 键能较大, 因此芳基自由基很容易攫取烷烃上的氢; 此外, 芳基自由基具有两亲性, 容易与不同类型的烯烃、富电子芳烃或SO<sub>2</sub>发生加成反应, 也可以在金属介导下发生官能团的转移反应等, 因此化学反应性比较丰富(图2)<sup>[13]</sup>。

然而, 常用的芳基自由基前体种类有限, 主要包括芳基重氮盐和卤化物等。芳基重氮盐由于还原电势非常低( $E \approx -0.2$  V vs. SCE, SCE表示饱和甘汞电极, 电极电位为+0.24 V), 是一类十分常用的

芳基自由基前体，大学《基础有机化学》中Cu(I)促进芳基重氮盐的脱氮卤化和氰基化反应时涉及到了该自由基前体，但由于芳基重氮盐不稳定，导致使用范围窄，降低了其实用价值。芳基卤代烃还原电势相对较低( $E \approx -2.4$  V vs. SCE)，需要使用当量金属作还原剂或较强的光还原体系才能实现选择性还原。因此，迫切需要发展可在温和条件下利用不同类型的芳基自由基前体产生芳基自由基的新方法，为后续新反应的开发奠定基础。

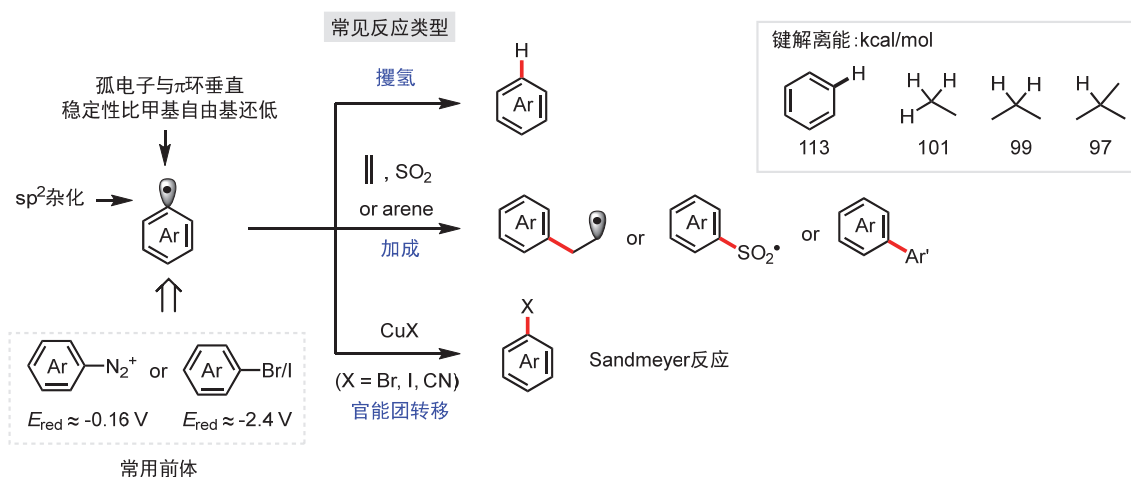


图2 芳基自由基的特点

可喜的是，学术界经过研究发现，通过在酚的氧原子上引入拉电子基团，可同时活化酚的芳环部分和C—O键，利用单电子还原策略，可以将电子选择性转移至酚中缺电子的芳环，含氧部分以负离子形式离去即产生芳基自由基(图1，右下)。利用芳基自由基的高活性和反应多样性<sup>[13]</sup>，学术界近期开发了无金属催化体系下实现酚类简单衍生物脱氧官能团化转化的一些新反应，为酚的应用提供了新思路。

本文将对这些工作进行详细的分析、讨论，旨在总结该领域的成果及面临的挑战，为该领域的进一步丰富和发展提供参考。本文期望将光、电促进酚衍生物的C—O键选择性断裂，并经芳基自由基实现转化的应用案例和本科阶段有机化学课程中酚的转化、Sandmeyer反应以及自由基反应等章节相结合，对这些知识点进行有效拓展和延伸。通过精选该方向的最新研究进展，期望可以将前沿学科知识与现有课程教学内容有机融合，拓展本科生关于酚类转化的知识面，并通过传达绿色合成理念，提高同学们对有机化学基础课程的学习兴趣与热情。

为便于讨论，全文将根据酚衍生物的种类进行分类介绍，主要包括三氟甲基磺酸酯、磷酸酯和碳酸酯等。利用这些酚酯作为芳基自由基源，已成功开发出用于C—I、C—B、C—P、C—D和C—S键选择性构建的新合成方法。需要强调的是，相较于后两者，磺酸酯的合成成本相对较高，其对C—O键的活化程度也最高，还原电势也最低。然而，正如后文所述，虽然芳基磺酸酯的还原电势最低，但其选择性还原也最为挑战。

## 1 芳基三氟甲基磺酸酯选择性还原为芳基自由基

芳基三氟甲基磺酸酯作为一类经典的类卤试剂，可通过金属C—O键的氧化加成活化，并广泛用作各类偶联反应的亲电试剂<sup>[4,5]</sup>。然而，由于该类底物存在S(VI)和芳基两个还原位点，且前者更加缺电子，循环伏安法测定显示该底物有两个不可逆的还原电势(以4-苯基三氟甲烷磺酸酯为例， $E = -0.9$  V和 $-2.4$  V vs. SCE)<sup>[14]</sup>，且前者峰电流强度较大，因此在不同的还原条件下可能会得到大量的苯氧自由基和少量芳基自由基(图3)<sup>[15]</sup>。因此，使用该类底物作为芳基自由基前体需要选用合适的体系，克

服单电子还原过程中的选择性。目前, 已经成功开发出了包括光和电促进的不同还原体系, 可将芳基磺酸酯高选择性地还原为芳基自由基, 用于无金属催化条件下C-I、C-B、C-P、C-D和C-S键的构建。

2017年, 李朝军等发现使用高还原性且弱亲核性的碘离子(氧化电势 $E = +0.5 \text{ V vs. SCE}$ )作为还原剂, 可将激发态的芳基三氟甲基磺酸酯(激发态PhOTf的还原电势 $E \approx +1.2 \text{ V vs. SCE}$ )选择性还原为芳基自由基, 并实现了无金属催化条件下的碘化、硼化和磷化等反应<sup>[16,17]</sup>。随后, 姚秋丽等发现4-二甲氨基吡啶(DMAP, 氧化电势 $E = +1.6 \text{ V vs. SCE}$ )也可以将激发态的芳基磺酸酯选择性还原为芳基自由基, 并实现了氢化和氘代反应, 且产物的氘代率均为优秀<sup>[18]</sup>。由于上述体系需要使用对人体和环境有害的紫外光, 限制了其实用价值。最近, König使用硫代乙酸钾作为还原剂, 在光和CsOAc的促进下实现了PhOTf的硼化反应(机理与后文类似), 产率为60%<sup>[19]</sup>。

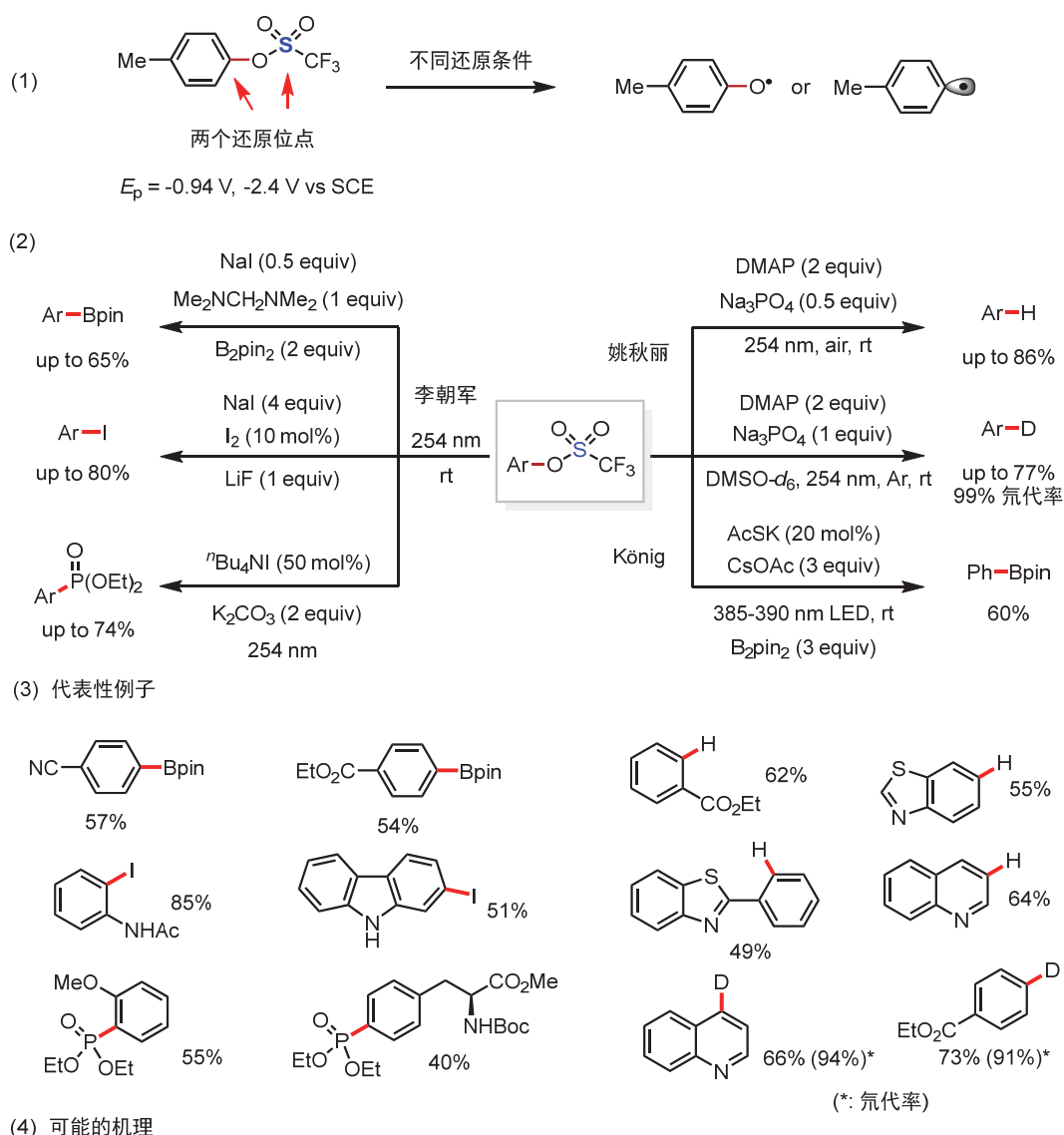


图3 光促进芳基磺酸酯的选择性还原及转化

2020年, Gevorgyan发现利用激发态的Pd(0)作为催化剂[类比基态Pd(Xantphos)<sub>2</sub>氧化电势 $E = -1.1$  V vs. SCE, \*Pd(Xantphos)<sub>2</sub>氧化电势 $E = -3.3$  V vs. SCE, Xantphos是与BINAP结构类似的双膦配体, 学名4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽], 可将芳基磺酸酯选择性还原为芳基自由基, 再经分子内1,5-氢迁移, 环化和氧化脱质子等过程实现了两类内酰胺的合成(图4)<sup>[20]</sup>。反应在室温下进行, 避免了强碱条件, 可以兼容对碱敏感的酮羰基和酯基等, 提高了官能团的兼容性。

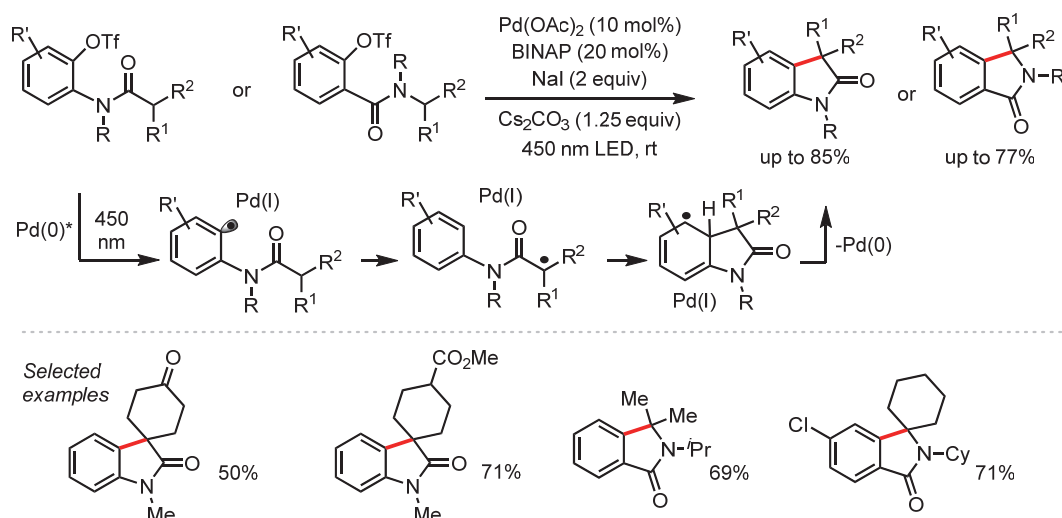


图4 激发态钯还原芳基磺酸酯

除利用光催化外, 最近孔宪强和曹中艳等人利用电化学合成手段实现了将芳基三氟甲基磺酸酯选择性还原为芳基自由基(图5)<sup>[14]</sup>。他们发现电化学阴极还原1,4-二氰基蒽产生的自由基负离子**I**(氧化电势 $E = -0.9$  V vs. SCE), 可以作为一个良好的 $\pi$ 电子转移载体, 并通过“轨道匹配性”策略将电子选择性传递到芳基磺酸酯的芳基部位( $\pi^*$ 轨道上), 离去 $\text{OTf}^-$ 即可以得到芳基自由基**II**。再通过 $\text{SO}_2$ 捕捉**II**产生磺自由基**III**之后, 与阳极氧化产生的氮自由基正离子结合产生**IV**, 经F取代反应得到芳基磺酰氟。需要强调的是, 由于**I**的氧化电势很低, 电子转移至芳基磺酸酯在热力学上不利的, 但计算化学表明随后的三氟甲磺酸根离去以及 $\text{SO}_2$ 插入均是放热非常明显的步骤, 从而推动反应的顺利发生。他们结合成对电解手段, 首次在温和条件下实现了芳基磺酸酯的氟磺酰化反应, 该体系不仅可以实现克级规模反应, 且官能团兼容性强, 可用于药物分子衍生物的修饰等<sup>[14]</sup>。

## 2 芳基磺酸酯选择性还原为芳基自由基

相比于芳基磺酸酯, 芳基磷酸酯由于P—O键较为惰性, 一般在单电子还原时不会涉及化学选择性问题, 但芳基磷酸酯的还原电势比相对应的溴化物或碘化物还低(4-甲基苯基磷酸二乙酯, 还原电势 $E = -3.0$  V vs. SCE), 需要使用很强的还原体系才能产生芳基自由基<sup>[21]</sup>。2020年, Larionov等报道利用简单有机光敏剂吩噻嗪(激发态氧化电势 $E = -2.6$  V vs. SCE)与 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 组合体系可以在温和条件下选择性还原芳基磷酸酯, 并实现硼化反应(图6)。机理研究证实吩噻嗪可以被碳酸根离子活化, 被光激发之后能以质子耦合电子转移(PCET)形式, 得到比单个激发态吩噻嗪更强的还原性能, 实现对芳基磷酸酯的选择性还原, 促进芳基自由基的顺利产生<sup>[21]</sup>。

## 3 芳基碳酸酯选择性还原为芳基自由基

相比于芳基磺酸酯和磷酸酯, 芳基碳酸酯中由于叔丁氧羰基拉电子能力较弱, 其C—O键的活化较为困难, 其还原电势在 $-3.0$  V (vs. SCE)以下, König使用吡啶-2-硫钠作为还原剂, 在可见光和 $\text{CsF}$

的促进下实现了首例无金属催化芳基碳酸酯的硼化反应(图7)<sup>[19]</sup>。

机理研究表明,吡啶-2-硫钠可以和联硼酸频醇醇酯络合,在光照条件下将电子传递给被碱和联硼酸频哪醇酯络合物活化的芳基碳酸酯,产生芳基自由基。值得注意的是,该体系还原能力非常强( $E < -3$  V vs. SCE),可以兼容芳基磺酸酯、磷酸酯以及胺基甲酸酯等,实现硼化反应<sup>[19]</sup>。由于该体系依赖于使用过量联硼酸频醇醇酯,在其他官能团化反应的可能性有待检验。

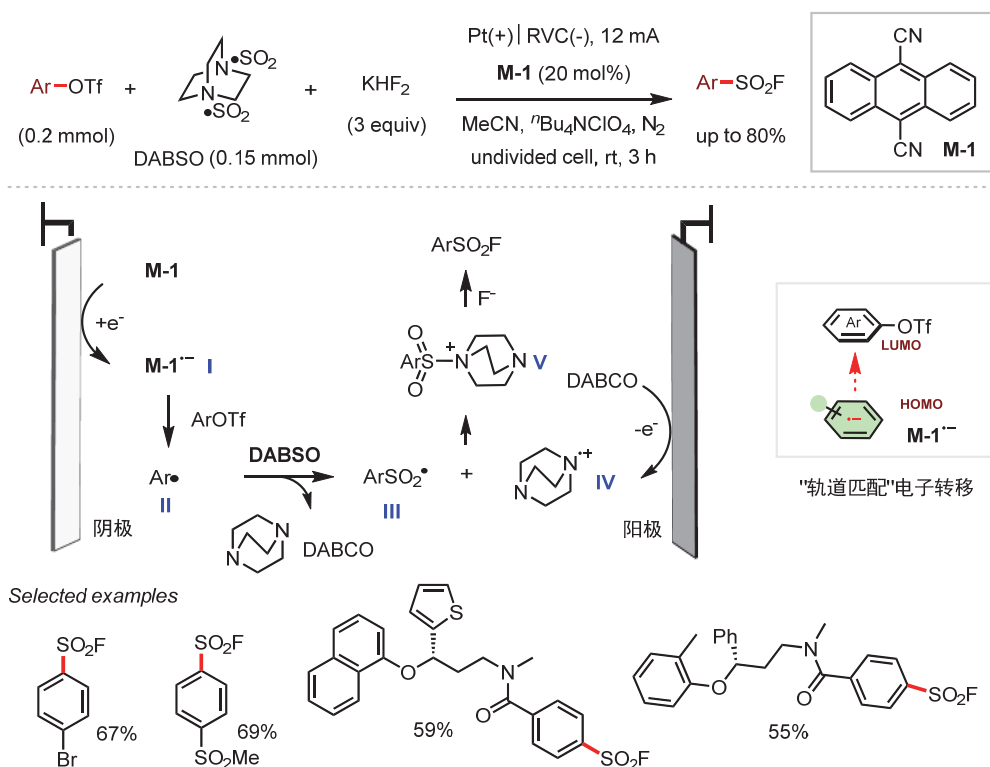


图5 电化学促进芳基磺酸酯的选择性还原

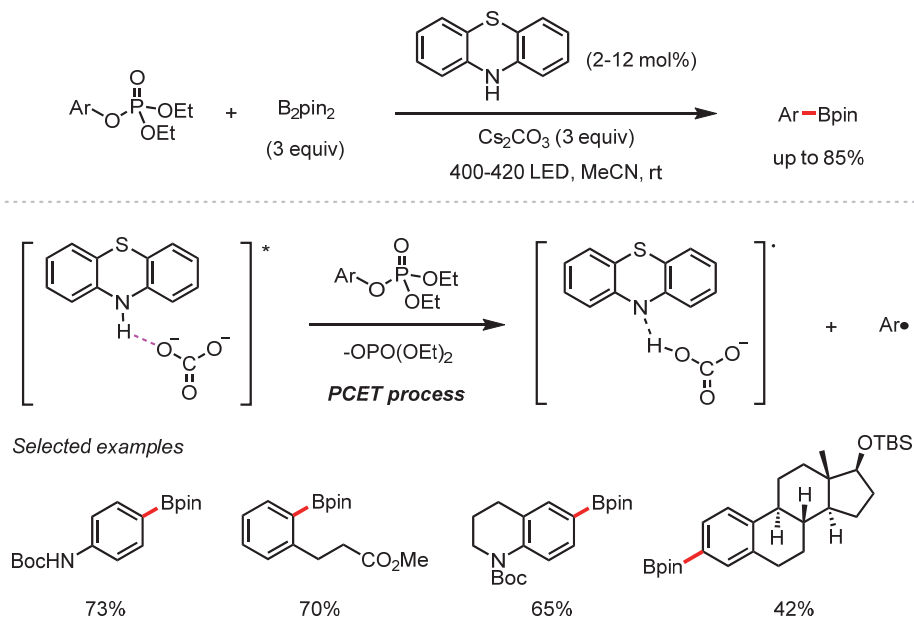
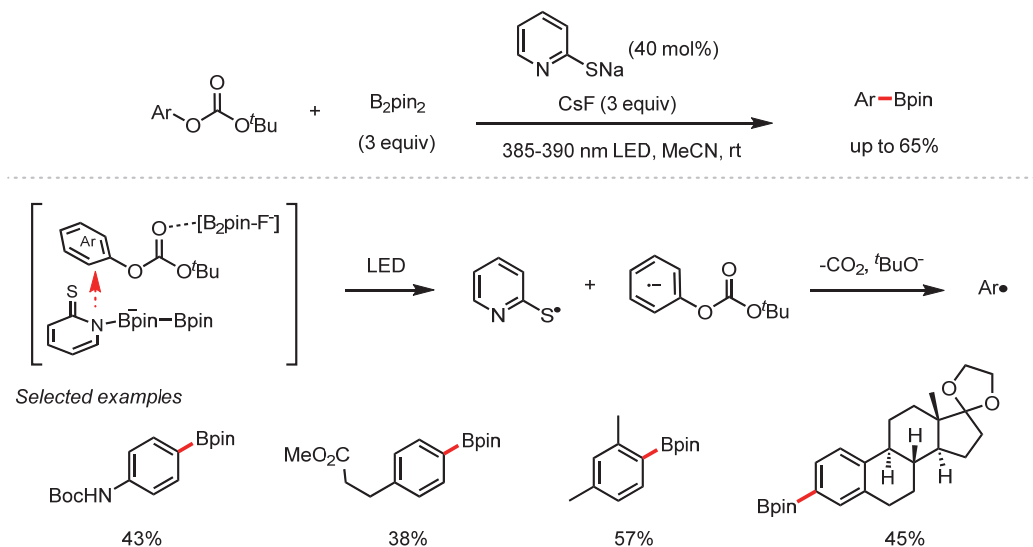


图6 芳基磷酸酯的选择性还原硼化



#### 4 结语

本文介绍了以酚的几种常见衍生物作为芳基自由基前体,借助光、电等温和条件,通过C—O键的选择性断裂实现不同转化的代表性案例。从介绍可看出,目前以酚的衍生物作为芳基自由基前体的有效策略相对较少,且反应类型有局限性,能否以更简单的芳基烷基醚甚至直接以酚作为芳基自由基前体,实现多样性的催化转化是下阶段需要努力的方向。本文针对有机合成化学的最新进展,结合作者团队在此领域的工作基础,通过选取本科生易于理解的代表性案例,期望能够使本科生了解以酚的衍生物作为芳基自由基前体,进而为拓展酚的合成转化等方面提供一定的借鉴和参考作用。我们相信通过大学基础有机化学关于酚的合成和自由基反应与前沿化学研究的深度融合,不仅可以有效补充现有教材体系中的知识盲点,还可以通过将前沿研究领域及时转化为有用的教学资源,最终提高本科生的学习热情及效率。

#### 参 考 文 献

- [1] Zakzeski, J.; Bruijninx, P. C. A.; Jongerius, A. L.; Weckhuysen, B. M. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (6), 3552.
- [2] Schutyser, W.; Renders, T.; Van den Bosch, S.; Koelewijn, S. F.; Beckham, G. T.; Sels, B. F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 852.
- [3] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [4] Zeng, H.; Qiu, Z.; Domínguez-Huerta, A.; Hearne, Z.; Chen, Z.; Li, C.-J. *ACS Catal.* **2017**, *7* (1), 510.
- [5] Qiu, Z.; Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (18), 10454.
- [6] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322.
- [7] Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 9850.
- [8] Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075.
- [9] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (21), 13230.
- [10] Tang, S.; Liu, Y.; Lei, A. *Chem* **2018**, *4*, 27.
- [11] Ma, C.; Fang, P.; Liu, Z.; Xu, S.; Xu, K.; Cheng, X.; Lei, A.; Xu, H.; Zeng, C. C.; Mei, T.-S. *Sci. Bull.* **2021**, *66* (23), 2412.
- [12] Cheng, X.; Lei, A. W.; Mei, T.-S.; Xu, H.-C.; Xu, K.; Zeng, C. *CCS Chem.* **2022**, *4* (4), 1120.
- [13] Kavsovs, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2244.
- [14] Kong, X.; Chen, Y.; Chen, X.; Ma, C.; Chen, M.; Wang, W.; Xu, Y.-Q.; Ni, S.-F.; Cao, Z.-Y. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 6933.

- [15] Jutand, A.; Negri, S.; Mosleh, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1729.
- [16] Liu, W.; Yang, X.; Gao, Y.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (25), 8621.
- [17] Dou, Q.; Geng, L.; Cheng, B.; Li, C.-J.; Zeng, H. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 8429.
- [18] Yan, B.; Zhou, Y.; Wu, J.; Ran, M.; Li, H.; Yao, Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5244.
- [19] Wang, S.; Wang, H.; König, B. *Chem* **2021**, 7, 1653.
- [20] Ratushnyy, M.; Kvasovs, N.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (26), 10316.
- [21] Jin, S.; Dang, H. T.; Haug, G. C.; He, H. R.; Nguyen, V. D.; Nguyen, V. T.; Arman, H. D.; Schanze, K. S.; Larionov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (3), 1603.