

分子间自由基正离子反应研究进展

郭国哲*

(陇东学院化学化工学院 甘肃省陇东生物资源保护利用与生态修复重点实验室 庆阳 745000)

摘要 自由基正离子含有一个正电荷和一对未成对电子,是很多有机化学反应的重要的活性中间体。文章综述了近几年自由基正离子反应研究进展,主要包括化学氧化剂诱导的自由基正离子反应、可见光诱导的自由基正离子反应、电诱导的自由基正离子反应等方面的研究。

关键词 自由基正离子 化学氧化剂 光化学 电化学

Recent Advances in Intermolecular Radical Cation Reactions

Guo Guozhe*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Longdong University, Gansu Key Laboratory of Protection and Utilization for Biological Resources and Ecological Restoration, Qingyang, 745000)

Abstract The radical cation contains a positive charge and a pair of unpaired electrons, and is an important intermediate in many organic chemical reactions. This review summarizes the recent advances in radical cation reactions, including chemical oxidant initiated radical cation reactions, visible light initiated radical cation reactions, electrochemically initiated radical cation reactions and so on.

Keywords Radical cation, Chemical oxidant, Photochemistry, Electrochemistry

自由基正离子含有一个正电荷和一对未成对电子,是常见有机化学反应的重要的活性中间体,因此受到有机化学家的广泛关注。自由基正离子是由中性分子失去一个电子(单电子氧化)产生的,常见产生自由基正离子的方法有化学氧化剂诱导、可见光诱导及电诱导。文章综述了近几年自由基正离子反应研究进展,主要包括化学氧化剂诱导的自由基正离子反应、可见光诱导的自由基正离子反应、电诱导的自由基正离子反应等方面的研究。

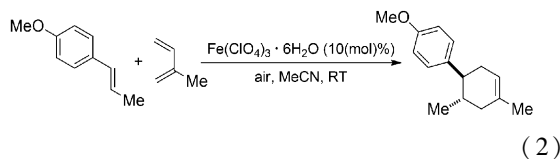
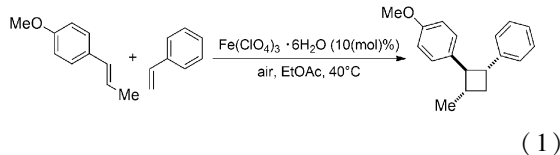
1 化学氧化剂诱导的自由基正离子反应

化学氧化剂诱导的自由基正离子反应是指化学氧化剂对富电子化合物进行单电子氧化,产生自由基正离子,该策略已经在环加成和多种偶联反应等得到了广泛的应用。常见的化学氧化剂有

金属氧化剂和非金属氧化剂。

1.1 金属氧化剂参与自由基正离子反应

2018 年, Yu 等^[1]报道了铁(III)盐引发的[2+2]和[4+2]环加成反应(式(1)和式(2)),金属氧化剂 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$ 与 O_2 相结合对两种环加成均有效, O_2 作为还原铁的氧化剂,从而促进了反应顺利进行, $\text{Fe}(\text{II})$ 盐可能被 O_2 氧化以再生 $\text{Fe}(\text{III})$ 引发剂加快反应速度。通过这种方法合成的两种环加成产物均可以达到克级。

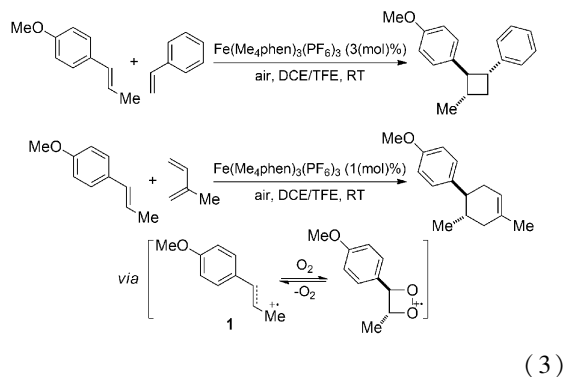


* 联系人,郭国哲 女,博士,副教授,主要从事有机合成化学研究。E-mail: guoguoze2008@126.com

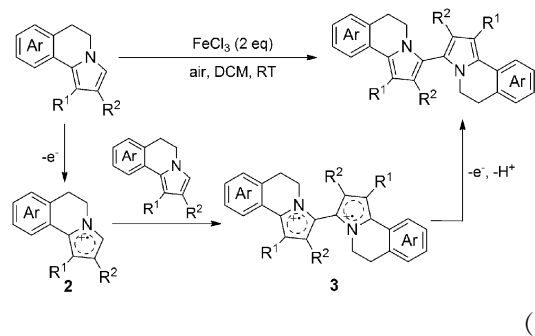
甘肃省陇东生物资源保护利用与生态修复重点实验室开放基金、甘肃省优秀研究生创新之星项目、甘肃省青年基金项目(21JR7RM196)、甘肃省自然科学基金项目(22JR5R111203)和陇东学院博士基金项目(XYBYZK2224)资助

2022-08-19 收稿, 2022-09-20 接受

2018年,Shin等^[2]报道了多吡啶铁(III)配合物催化的单电子氧化[4+2]和[2+2]环加成反应(式(3))。研究表明,在共溶剂三氟乙醇和二氯乙烷存在下配合物 $\text{Fe}(\text{Me}_4\text{phen})_3(\text{PF}_6)_3$ 是最有效的引发剂,而且空气中 O_2 也起了很重要的作用,与茴香醚自由基正离子形成了加成物 **1**,稳定了茴香醚自由基正离子。

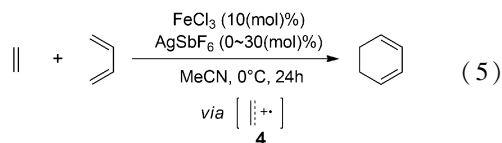


2020年,Jiang等^[3]报道了 FeCl_3 催化的氧化诱导的二氢吡咯[2,1-*a*]异喹啉的自身偶联反应(式(4)),该反应不仅产率高,而且底物官能团兼容性好。结果表明, FeCl_3 是一种单电子氧化剂,底物可以失去一个电子,生成自由基正离子 **2**,然后对二氢吡咯[2,1-*a*]异喹啉加成形成阳离子中间体 **3**。自由基正离子中间体 **3** 可以进一步被 FeCl_3 氧化成产物。

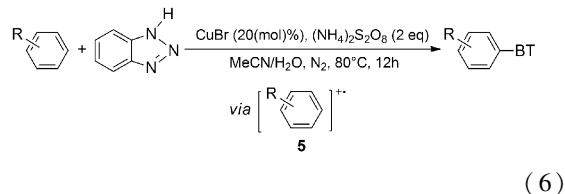


2021年,Ohmura等^[4]报道了 $\text{FeCl}_3/\text{AgSbF}_6$ 协同催化非共轭四取代烯烃与丁二烯的自由基正离子[4+2]环加成反应(式(5))。在 10(mol)% FeCl_3 和 30(mol)% AgSbF_6 存在下,反应在乙腈中能顺利得到具有富电子芳基的四取代烯烃的环加成产物。该反应与先前报道的铁(III)催化的底物的结果进行比较,证明了 $\text{FeCl}_3/\text{AgSbF}_6$ 共同催化的效率。此外,还进行了动力学研究以阐明详细的反应机理,该反应经历自由基正离子中间体 **4**。自由基正离子[4+2]环加成是构建各种六元环的主要策略,这些六元环无法通过热[4+2]

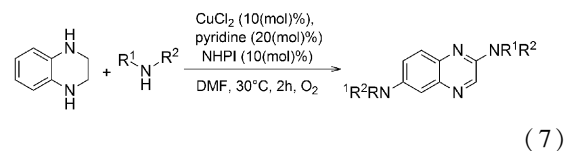
环加成获得。



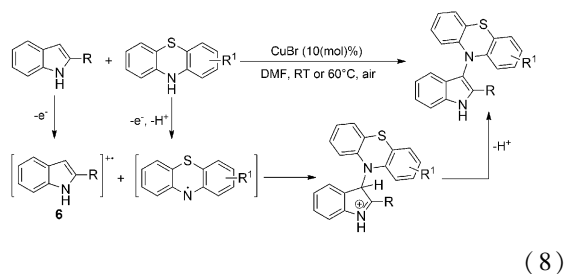
2017年,Lei等^[5]报道了氧气条件下 CuBr 催化氧化诱导实现选择性芳烃胺化反应(式(6)),该反应底物普适性好,各种简单芳烃与不同的唑类均能发生反应,选择性高。对该反应的一系列机理研究表明,首先二价铜对富电子芳烃蔡单电子氧化,生成蔡自由基正离子,蔡自由基正离子在反应中起了关键的作用,根据 DFT 计算结果,形成的蔡自由基正离子电荷密度发生了明显的变化,C-2 更容易受到底物苯并三氮唑的进攻,形成芳烃自由基中间体 **5**,进一步单电子转移氧化得到阳离子中间体,最后失去质子从而形成目标产物。



2019年,Zhao等^[6]报道了氧气条件下 CuI 催化氧化诱导四氢喹啉双胺化反应(式(7))。在该体系下一级和二级烷基胺或芳香胺均能发生反应。该反应条件温和、反应时间短、底物普适性好、官能团兼容性好,为进一步设计单电子氧化的交叉偶联反应提供了依据。

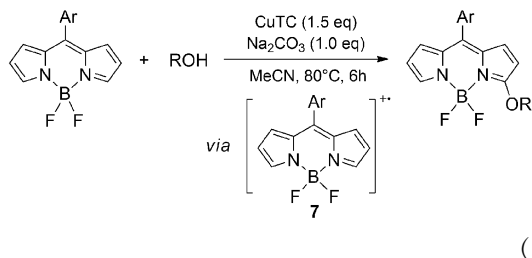


2020年,Zhao等^[7]报道了氧气条件下 CuBr 催化氧化诱导吡啶衍生物胺化反应(式(8))。该反应经历吡啶自由基正离子机理。

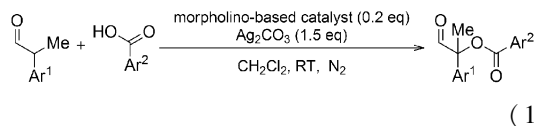


2021年,Li等^[8]报道了碱性条件下噻吩-2-甲酸亚铜(CuTC)催化染料 BODIPY α -氢烷基化(式(9))。 α -氢取代是染料 BODIPY 官能团

化的直接方法,然而,染料 BODIPY 对弱亲核试剂的反应活性不好,在此,作者报道了染料 BODIPY 和各种醇之间的 α -氢取代反应。这种直接的 C-H 烷氧化化具有广泛的底物范围和高位点选择性,得到了一系列具有不同官能团的 α -烷氧化化 BODIPY。该反应经历自由基正离子历程。



2018 年, Leth 等^[9]报道了 Ag_2CO_3 与手性胺共催化氧化醛与羧酸发生偶联反应(式(10)),生成了羧酸叔烷基酯产物。该反应具有良好的立体选择性,手性胺与醛缩合后,在 Ag_2CO_3 的作用下形成亚胺自由基正离子,进一步失去质子,再氧化后得到亚氨基碳正离子,然后与羧酸偶联得到产物。

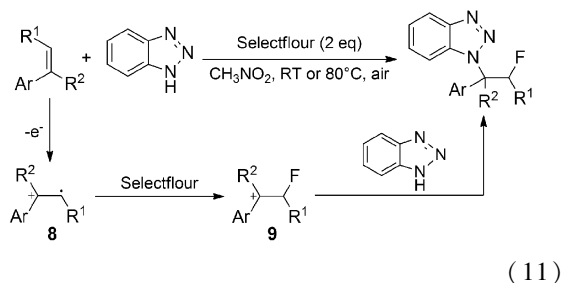


1.2 非金属氧化剂参与自由基正离子反应

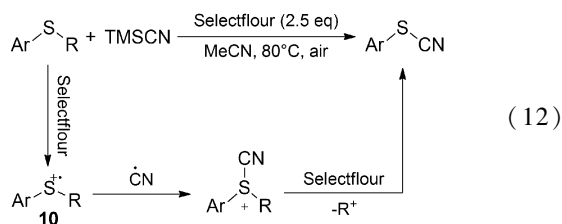
非金属氧化剂参与单电子转移研究也越来越多,常见的此类氧化剂有 Selectfluor 试剂、高价碘试剂、过硫酸盐、二氯二氧基苯醌(DDQ)、氮氧化物等。

Selectfluor 试剂是一种经典的强氧化剂和氟化试剂,在反应中可以作为亲电氟化试剂来构建 C—F 键,也可以作为“无氟”功能化试剂来诱导自由基正离子反应。2017 年, Zhang 等^[10]报道了 Selectfluor 试剂氧化诱导的苯乙烯衍生物胺氟化反应(式(11))。反应条件温和,选择性高,底物普适性好。该反应经历自由基正离子机理,在 Selectfluor 试剂作用下烯烃发生单电子氧化,生成自由基正离子中间体 **8**,接着发生氟原子转移得到正离子中间体 **9**,进而与苯并三氮唑发生亲核胺化,得到胺氟化产物。

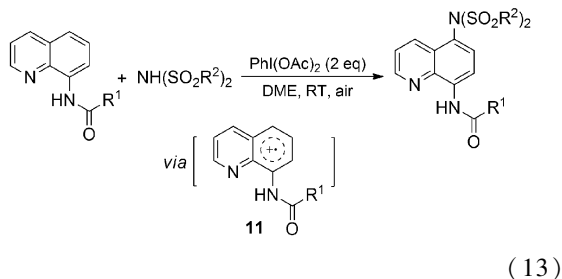
2019 年, Chen 等^[11]报道了 Selectfluor 试剂氧化诱导硫醚氟甲基化反应(式(12))。底物普适性好,给电子、吸电子、杂环芳硫醚均能发生反应。



在 Selectfluor 作用下硫醚发生单电子氧化,生成自由基正离子中间体 **10**,进而与氰基自由基结合,生成硫盐,然后发生去烃基化,得到硫醚氰基化产物。

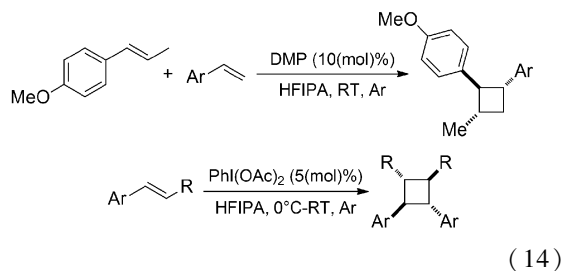


高价碘试剂可以作为一种单电子转移氧化试剂,如双乙酰氧基碘苯(PIDA)和戴斯-马丁试剂(DMP)对芳环化合物的氧化反应。2016 年, Ji 等^[12]报道了 PIDA 氧化诱导选择性 8-酰胺基喹啉胺化反应(式(13))。该反应底物普适性好,芳香族和脂肪族 8-酰胺基喹啉均能发生反应,反应条件温和,区域选择性高。推测反应机理为,首先 PIDA 与双苯磺酰亚胺和 8-酰胺基喹啉形成配合物,然后通过单电子氧化生成自由基正离子中间体 **11**,接下来喹啉环 5 位胺化,氧化,脱去一个质子后得到喹啉环 5 位的胺化产物。

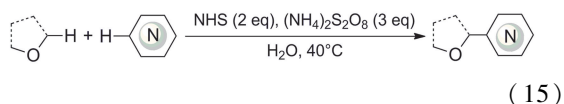


同年, Colomer 等^[13]报道高价碘试剂氧化诱导苯乙烯衍生物发生自身或交叉[2+2]环加成反应(式(14))。六氟异丙醇(HFIP)是促进这些环加成反应的有效溶剂,该体系可用来合成不对称的四取代环丁烷,为天然产物合成奠定了基础。

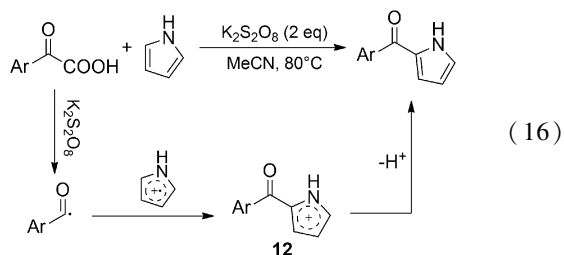
过硫酸盐廉价易得,无毒,环保友好,是一种强的单电子转移氧化试剂。2017 年, Liu 等^[14]报道了过硫酸铵促进的醚与芳杂环的交叉脱氢偶联



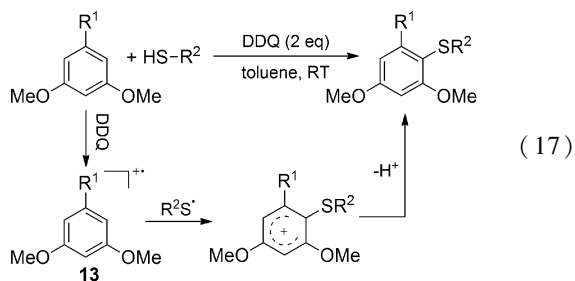
反应(式(15)),反应条件温和,底物普适性好。



2020 年, Laha 等^[15]报道了过硫酸钾促进的富电子芳烃 Minisci 酰化反应(式(16))。在加热条件下过硫酸钾均裂产生硫酸根自由基负离子,氧化吡咯经单电子转移得到吡咯自由基正离子,接着与苯甲酰自由基反应,脱氢后得到目标化合物。

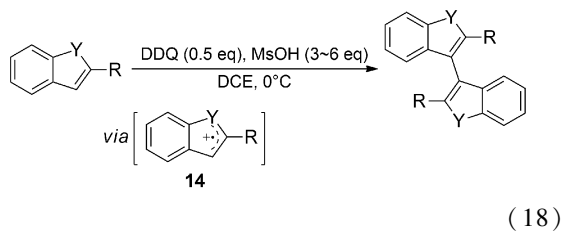


DDQ 是一种常见的有机强单电子氧化剂。2016 年, Lei 等^[16]报道了 DDQ 氧化诱导的富电子芳烃碳硫成键反应(式(17)),生成硫醚化合物。在反应中, DDQ 氧化富电子芳烃生成自由基正离子 **13**,进而与硫自由基交叉偶联,脱去质子得到醚类化合物。

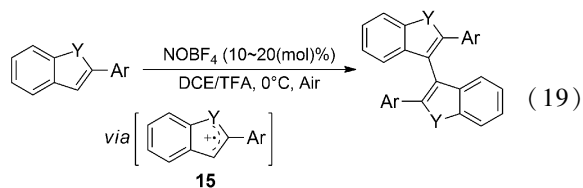


同年, Wirtanen 等^[17]报道了 DDQ 与酸协同催化氧化苯并呋喃或苯并噻吩 3,3'-偶联二聚反应(式(18))。结果表明, DDQ 通过单电子氧化将底物氧化成自由基正离子 **14**,进而与另一中性底物发生偶联,脱去质子得到 3,3'-偶联二聚体。通过分子间氧化脱氢(ODH)偶联反应实现天然产物 Shandougenine B 的简明全合成。

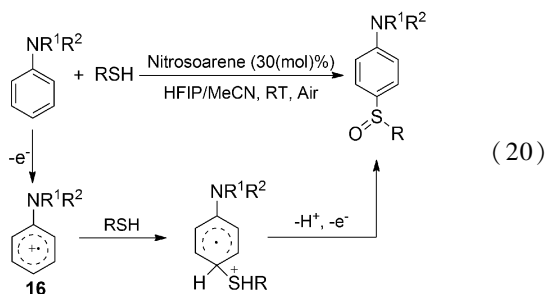
氮氧化物也能氧化诱导自由基正离子反应。



2018 年, Bering 等^[18]报道了在空气条件下, 亚硝鎓盐氧化诱导杂环化合物自身偶联反应(式(19))。该反应条件温和, 选择性高, 底物普适性好, 苯并呋喃、苯并噻吩和吡咯在该体系中有较好的兼容性。机理分析表明, 亚硝鎓盐促进底物发生单电子氧化, 生成自由基正离子 **15**, 接着与另一分子底物反应, 进而脱去质子得到目标化合物。



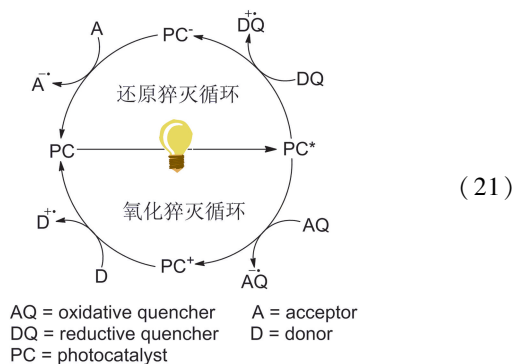
2020 年, Pradhan 等^[19]报道了亚硝基芳烃促进芳胺与硫酚的反应(式(20))。该反应条件温和, 选择性高, 原子经济, 底物普适性好, 除了苯胺类化合物外, 吡咯等芳杂环也能发生此反应。邻亚硝基三氟甲苯氧化诱导芳胺产生自由基正离子 **16**, 与硫酚反应后, 氧化脱质子得到亚砷类化合物。



2 可见光诱导的自由基正离子反应

光是一种高效、廉价、环保的资源。由于具有环境友好、操作简单、经济、化学选择性良好、副产物少、产率高等优点, 可见光诱导的自由基正离子反应受到越来越多人的关注。此类反应的光催化剂主要有三种: 金属光催化剂、有机染料和半导体催化剂。近几年报道的光诱导自由基正离子反应大多是光激发态和底物分子之间的电子转移, 即光氧化还原催化(式(21))。在光氧化还原催化过程中激发态既可以被还原猝灭也可以被氧化猝灭。相对于基态, 光催化剂激发态在氧化猝灭循

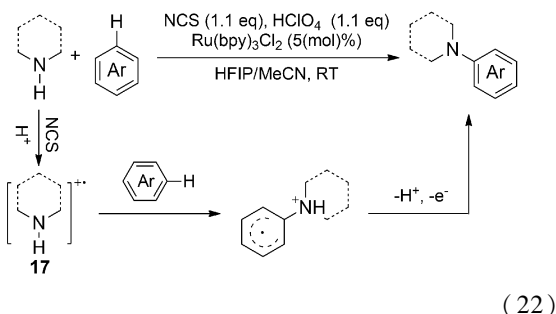
环或还原猝灭循环的过程中既可以是强氧化剂,又可以是强还原剂,所以缺电子或富电子底物在光作用下均可以发生化学转化,构建新的化学键。



2.1 金属光催化剂参与光诱导自由基正离子反应

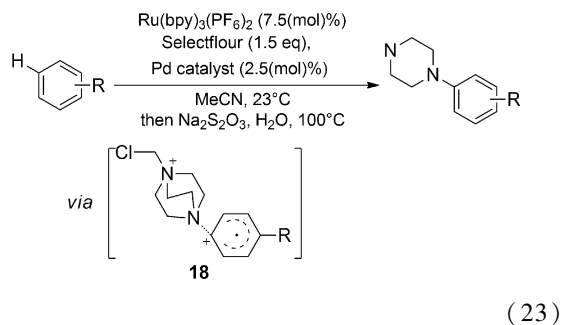
常见的金属光催化剂有钌吡啶配合物、铱吡啶配合物、铬配合物、铁盐等。

2019 年, Ruffoni 等^[20]报道了钌吡啶配合物催化剂诱导脂肪胺对芳香烃的直接胺化反应(式(22))。反应温和, 底物普适性好, 官能团兼容性好, 区域选择性高, 可实现克量级的制备。该方法能实现很多药物中苯环的胺化, 如马钱子碱(Strychnine)、雷米普利(降压药)、2,4-滴丙酸(除草剂)、非诺洛芬(非甾体抗炎药), 还能简化肺结核药 delamanid 的合成工艺, 还可以用来修饰多肽, 简单的色氨酸和复杂的含色氨酸的三肽均能实现其苯环的胺化。反应采取了脂肪胺双活化方式, 首先 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)对底物胺进行氯代, 接着质子化, 在光催化剂钌吡啶配合物的作用下通过单电子转移生成铵自由基正离子 **17**, 进而与芳烃反应, 氧化去质子化得到目标化合物。

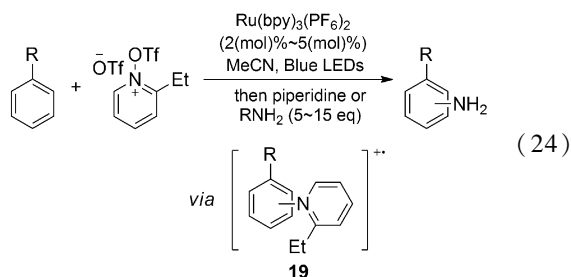


2016 年, Ritter 等^[21]报道了钌吡啶配合物与 Selectfluor 协同催化芳环对位胺化(式(23))。此方法应用于芳环体系是首次报道, 反应选择性高, 通过电荷转移导向的自由基取代反应, 专一性地得到了对位加成产物。人们通过此方法对自由基取代反应在芳环中的应用有了更进一步的认知。

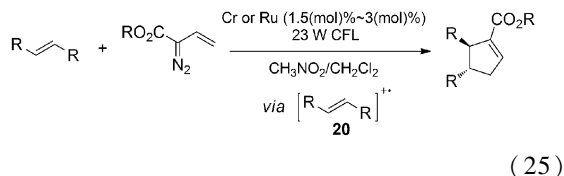
首先, Selectfluor 在 Pd 催化剂和 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 作用下生成高亲电双正离子自由基 TEDA^{2+} , 接着与芳烃反应生成双正离子自由基中间体 **18**, 进而氧化脱质子得到目标化合物。



2019 年, Ritter 等^[22]又报道了后期芳基 C—H 胺化反应(式(24))。以吡啶鎓盐为胺化试剂, 反应选择性高, 官能团兼容性好, 底物普适性好, 缺电子芳香烃乃至结构复杂的药物分子都可以胺化。该方法不同于已报道的芳香烃的胺化反应, 芳香烃底物与吡啶自由基正离子形成电荷转移复合物 **19**, 进而形成 C—N 键。

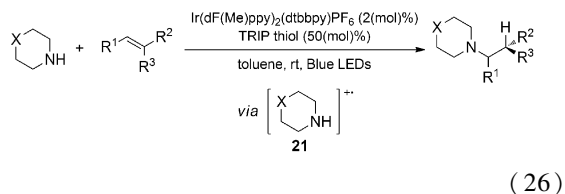


2018 年, Sarabia 等^[23]报道了可见光引发条件下钌或铬配合物催化烯烃与乙烯基重氮试剂发生[3+2]环加成反应(式(25))。该反应条件温和, 底物普适性好。在激发态 $[\text{Cr}(\text{Ph}_2\text{phen})_3](\text{BF}_4)$ 或 $[\text{Ru}(\text{bpz})_3](\text{PF}_6)_2$ 作用下, 底物烯烃通过单电子转移方式生成烯基自由基正离子 **20**, 进而与乙烯基重氮试剂发生环加成反应形成产物。

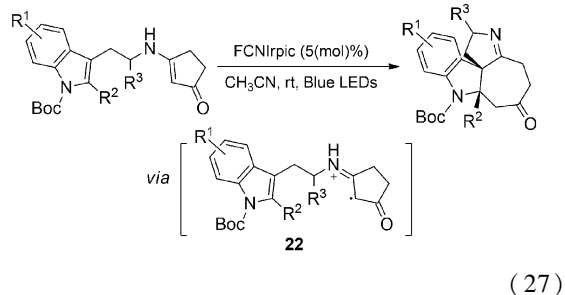


2017 年, Musacchio 等^[24]报道了铱和硫脲催化非活化烯烃和二级胺的氢胺化反应(式(26))。该反应遵循反马氏规则, 反应温和, 原子经济性好, 区域选择性高, 官能团兼容性好。该方法可用于构建三级胺, 为药物合成中三级胺的构建奠定了基础。底物胺在激发态的铱催化剂作生成胺自

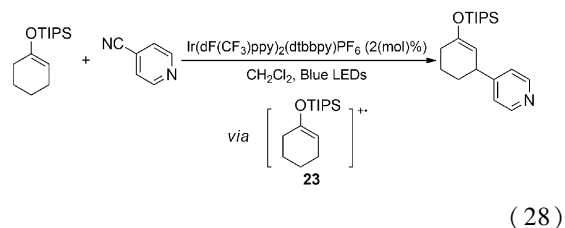
由基正离子 **21**, 进而形成 C—N 键。



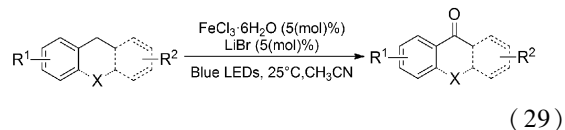
2021 年, Mu 等^[25]报道了可见光诱导的[2+2]环加成反应(式(27))。该方法成功合成了一种环庚烷[b]吡啶, 属于逆曼尼希型反应, 立体选择性好, 产率高。实验研究表明, 该反应是一种光氧化还原过程, 由烯胺酮部分单电子氧化引发, 随后形成环丁烷, 并在自由基正离子 **22** 状态下快速形成环庚烷[b]吡啶。



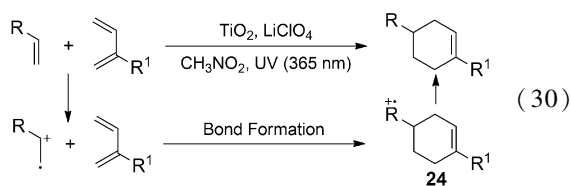
2021 年, Nakashima 等^[26]报道了光催化烯醇甲烷硅醚与杂芳基氰化物反应, 实现了烯醇甲烷硅醚的烯丙基 C-H 直接杂芳基化(式(28))。烯醇甲硅烷基醚被 Ir 光催化剂氧化产生自由基正离子 **23**, **23** 激活杂芳基氰化物发生自由基偶联得到产物, 这种方式有利于单电子还原, 为开发新的自由基介导的合成转化铺平了道路。



2017 年, Li 等^[27]报道了 FeCl₃ 与溴化锂催化氧化苄位碳烷基化(式(29)), 该反应也经历碳自由基正离子中间体, 反应条件温和, 产率高。



2019 年, Nakayama 等^[28]报道了光催化剂二氧化钛催化烯烃与二烯烃进行[4+2]环加成反应(式(30))。反应底物普适性好, 反应经历自由基正离子中间体 **24**。

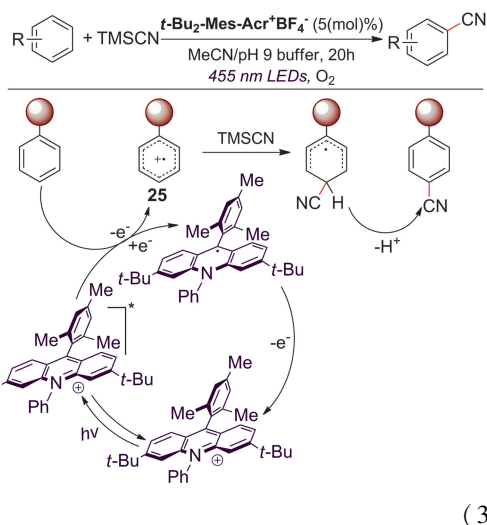


2.2 有机染料参与光诱导自由基正离子反应

常见的有机染料有吡啶盐、吡喃盐、DDQ 等。

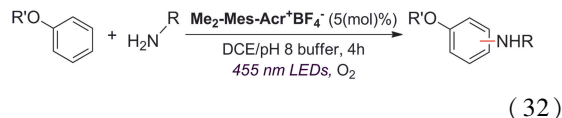
2.2.1 吡啶盐参与光诱导自由基正离子反应

吡啶盐类化合物具有一定吸收可见光的能力。它被可见光激发到三重激发态后成为强氧化剂, 能够通过单电子氧化将富电子底物氧化生成相应的自由基正离子。Nicewicz 课题组利用可见光氧化还原吡啶盐进行有机合成反应做了很多工作。2017 年, 他们^[29]报道了光照下吡啶盐催化的芳烃与三甲基氰硅烷(TMSCN)之间的反应, 实现了芳烃 C—H 键的氰基化(式(31)), 含有吸电子基、给电子基、卤素的芳环、氮杂环、氧杂环和生物活性芳环分子均能得到相应的氰基化产物。该反应条件温和, 底物普适性好, 产物单一, 在药物合成中具有很好的应用价值。该反应经历芳基自由基正离子历程, 光照下吡啶盐受到蓝光激发, 跃迁到激发态 Mes-Acr⁺⁺ ($E_{1/2}^{\text{red}^*} = +2.15\text{V vs. SCE}$)。芳烃被 Mes-Acr⁺⁺ 氧化成相应的自由基正离子 **25**, 同时 Mes-Acr⁺⁺ 被还原成 Mes-Acr[·]。接着芳烃自由基正离子 **25** 与 TMSCN 反应得到环己二烯基自由基。接着自由基被氧气分子提取氢原子得到氰基化产物。与此同时, Mes-Acr[·] 被氧气或反应产生的过氧化氢自由基氧化得到基态吡啶盐, 完成催化循环。



同年, Nicewicz 等^[30]报道了在氧气的氧化

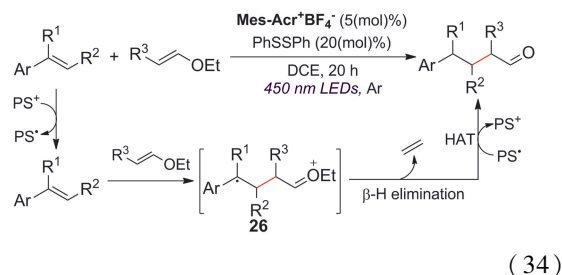
下,吡啶盐催化富电子芳烃与脂肪胺偶联反应,实现了芳烃的 C—H 键胺化(式(32)),该反应适用于各种一级脂肪胺,反应经历伯烷基氨基正离子中间体。



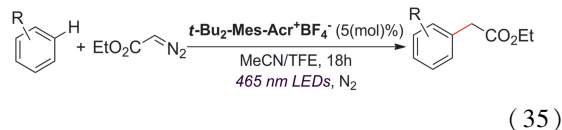
同年,Nicewicz 等^[31]报道了吡啶盐与氢转移催化剂硝酰自由基(TEMPO)共同催化芳烃与三级胺反应,实现了芳烃选择性的 C—H 键胺化(式(33)),芳烃,氮杂芳烃以及生物活性分子均能反应,该反应收率高,条件温和,选择性高,产物单一。



2018 年,Nicewicz 等^[32]报道了吡啶盐和二苯二硫醚(PhSSPh)协同催化烯烃与烯基醚反应,一步合成了多种不同取代脂肪醛(式(34)),在光照下,吡啶盐将底物烯烃以单电子氧化方式氧化成烯基自由基正离子,接着烯基醚进攻得到中间体**26**,进而通过氢转移催化剂二苯二硫醚将碳上的氢原子转移到硫上,实现了多种不同取代脂肪醛的合成。在衍生化实验中,这一协同催化机制可以将特殊结构的脂肪醛侧链基团引入到复杂骨架中,可以实现天然产物的多官能化。

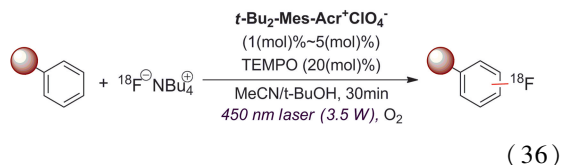


2020 年,Nicewicz 等^[33]报道了光照下吡啶盐催化芳烃与重氮酸酯反应,实现了芳烃 C—H 键烷基化(式(35)),该反应也经历自由基正离子历程。

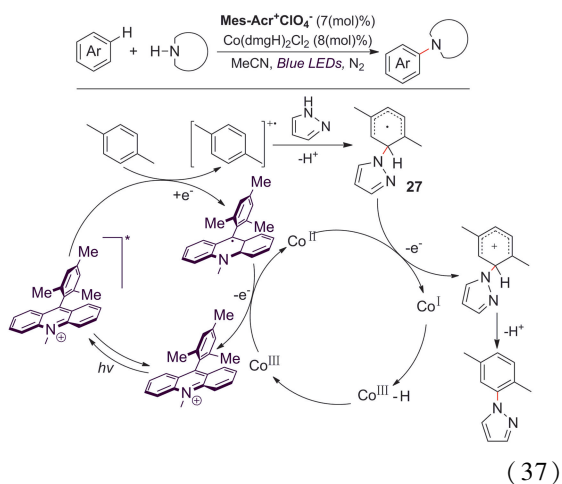


受 Nicewicz 组报道的芳基 C—H 键官能化反应启发,2019 年,Chen 等^[34]与 Nicewicz 组合作报道了吡啶盐催化芳烃与¹⁸F 标记的[NBu₄]⁺F⁻反

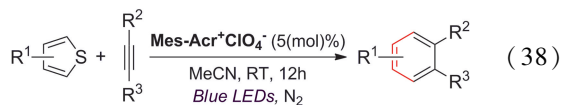
应,实现了芳基 C—H 键的直接氟化(式(36)),底物普适性好,芳烃、芳杂烃以及生物活性分子在此条件下都能发生反应,该反应利用¹⁸F 同位素标记法,为发展新型的正电子发射计算机断层扫描技术示踪剂奠定了基础。



2017 年,Lei 等^[35]报道了光催化剂吡啶盐和产氢催化剂钴酞配合物结合下芳烃的选择性胺化反应(式(37)),利用这样的体系有效地避免了苄位 C(sp³)-H 的氧化。机理研究表明,在光照下,激发态吡啶盐将底物烯烃以单电子氧化方式氧化成芳基自由基正离子,接着吡啶进攻得到中间体**27**,进而二价钴氧化中间体形成正离子,很快失去一个质子得到目标化合物。一价钴与体系中的质子结合形成三价钴。

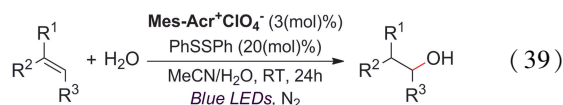


2019 年,Lei 等^[36]报道了可见光引发条件下吡啶盐催化噻吩与炔烃发生[4+2]环化反应构建苯环。噻吩经蓝光照射产生噻吩正离子自由基,该中间体与炔烃作用后发生[4+2]环化(式(38))。该反应底物普适性好,为向复杂结构药物分子中引入苯环结构提供了一种新的方法。



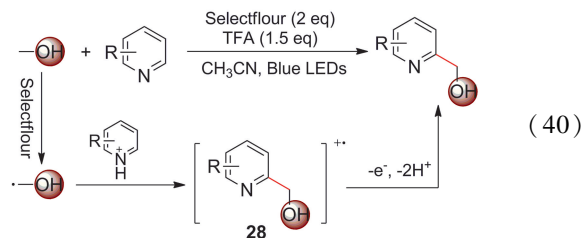
2017 年,Lei 等^[37]报道了光催化剂吡啶盐与质子转移催化剂二苯二硫醚双催化体系协同催化,高效高选择性实现了烯烃反马氏水合反应(式(39)),反应经历烯烃自由基正离子中间体,水作为亲核试剂进攻,得到了相应的一级醇及二

级醇类化合物。在这一协同催化机制下烯烃去氢表雄酮甾环化合物参与反应也得到了较好的产率。

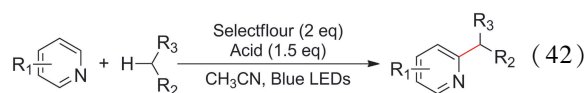
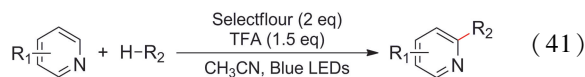


2.2.2 氟试剂参与光诱导自由基正离子反应

Selectfluor 试剂可以作为自由基引发剂应用于可见光催化反应。在可见光作用下, Selectfluor 直接转化为氮自由基正离子, 作为自由基引发剂诱导醇、醚、酮、酯和烷烃等化合物与杂环化合物反应, 实现杂环化合物的 C—H 键的官能化。2019 年, Lei 等^[38]报道了在可见光作用下, Selectfluor 作为氢转移试剂和光敏剂促使未活化醇的 C(sp³)-H 键的芳基化(式(40))。该反应官能团耐受性好, 选择性高, 为向杂环引入活性醇羟基提供了新方法。可见光诱导 Selectfluor 直接产生氮自由基正离子 **28**, 其夺取醇的氢形成羟基烷基自由基, 与质子化的杂芳烃形成自由基加合物中间体, 进而氧化和去质子化得到产物。



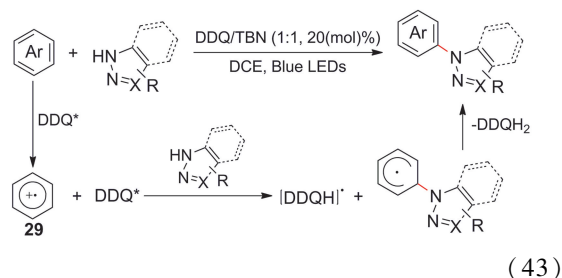
在该反应条件下, Lei 等^[39]又报道了醚、烷烃和甲基芳烃与芳杂环反应, 实现了芳杂环的烷基化(式(41))。几乎同时, Zhao 等^[40]报道了在可见光作用下, Selectfluor 引发烷烃、醚、酮、酯与芳杂环反应, 实现了 C(sp³)-H 键的直接芳基化(式(42))。



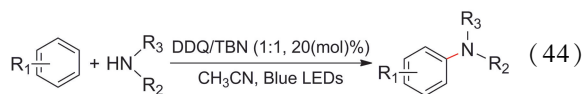
2.2.3 DDQ 参与光诱导自由基正离子反应

2017 年, Lei 等^[41]报道了在可见光作用下, 以 DDQ 为光敏剂、亚硝酸叔丁酯(TBN)为电子转移介质, 实现了噻吩与唑类化合物的 C-N 偶联反应(式(43))。该反应操作简便, 反应时间短。在反应过程中, 首先芳烃和三重激发态的 DDQ 发生单电子转移, 生成芳烃自由基正离子 **29**, 唑类化

合物作为亲核试剂进攻芳烃自由基正离子生成自由基加合物, 接着与 DDQ^{·-} 反应生成胺化的产物和 DDQH₂。DDQH₂ 可以与 NO₂ 反应生成 DDQ 实现再生。



同年, Das 等^[42]报道了在可见光作用下, DDQ/TBN 体系催化氧化胺、氨基甲酸酯、吡唑、磺酰亚胺、脲等与芳烃反应, 实现了芳烃的胺基化(式(44))。



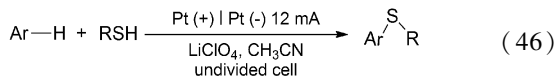
2.2.4 有机半导体参与光诱导自由基正离子反应

有机半导体材料具有良好的光和化学稳定性, 在价带和导带间具有带隙, 可作为光催化剂实现多种底物的氧化还原反应。2017 年, Zhao 等^[43]报道了在可见光的照射下, 介孔石墨氮化碳(mpg-C₃N₄)半导体催化的[4+2]环加成反应(式(45))。该反应产率高, 底物普适性好。mpg-C₃N₄ 具有较大的比表面积, 有利于光捕获。反应经历了自由基正离子中间体历程。

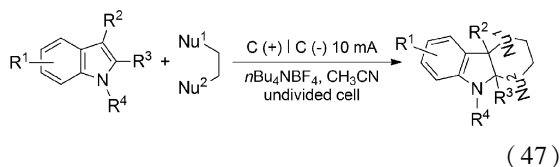


3 电诱导的自由基正离子反应

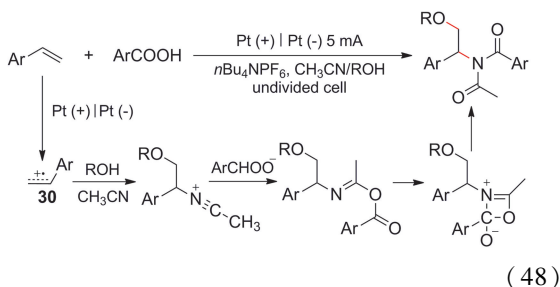
通过控制电位, 电化学可以将中性分子直接氧化成自由基正离子, 发生自由基正离子反应, 构建新的化学键。2017 年, Lei 等^[44]报道了电诱导吡啶与硫酚的脱氢偶联反应, 实现了 C—S 键的构建(式(46))。反应体系简单, 温和高效, 底物普适性好, 富电子底物芳香醚、胺、酚、吡咯、噻吩等底物均可发生反应。在阳极, 吡啶通过单电子转移被氧化成吡啶自由基正离子, 与硫自由基或二硫醚反应, 进而去质子生成偶联目标产物; 在阴极, 硫酚还原产生氢气。



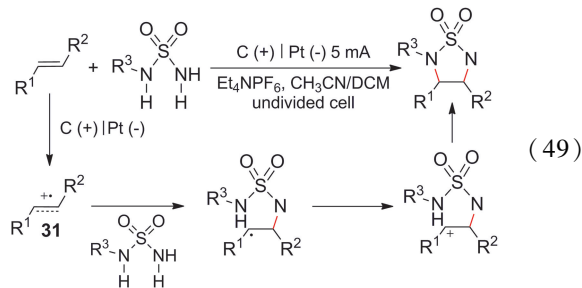
2020 年, Lei 等^[45]报道了吡啶与二醇的脱氢环化反应(式(47)), 为合成饱和氧杂环提供了新的方法。



2019 年, Zhang 等^[46]报道了电诱导烯烃、羧酸、醇和乙腈四组分反应, 实现了酰亚胺的高效合成(式(48))。该反应条件温和, 原料价格低廉, 底物普适性好, 且反应可以扩大到克级。机理分析表明, 首先, 在阳极, 苯乙烯被氧化成自由基正离子 **30**, 被甲氧基负离子捕获生成自由基, 进而失去电子得到碳正离子, 被 CH_3CN 分子捕获生成腈鎓离子, 与羧酸负离子结合生成 *O*-酰基异酰胺, 最后, 发生酰基迁移得到酰亚胺。

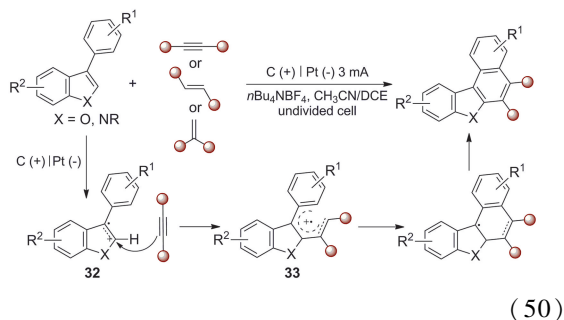


2019 年, Cai 等^[47]报道了电诱导烯烃与磺酰胺的脱氢环化反应, 进一步脱去磺酰基可实现烯烃双胺化(式(49)), 还可实现部分天然产物官能团的修饰。该反应底物官能团兼容性好, 区域选择性高。反应中有机电子转移催化剂间接氧化产生自由基正离子 **31**。

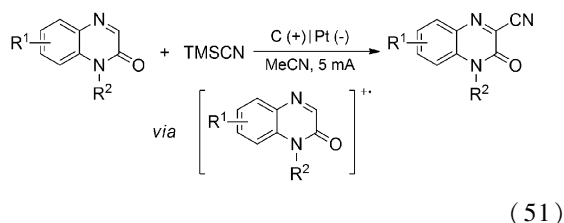


2020 年, Lei 等^[48]报道了电诱导联芳烃与烯烃或炔烃的[4+2]环加成反应(式(50)), 反应具有良好的选择性, 底物普适性好, 反应可以达到克级规模。联芳烃氧化后形成自由基正离子 **32**, 与炔烃或烯烃发生反应得到自由基正离子中间体

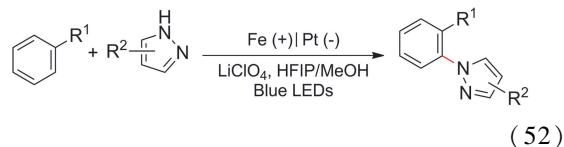
33, 进而脱去质子环化形成稠环。



2021 年, Zhan 等^[49]报道了电催化喹啉酮 C3-H 氰基化反应(式(51)), 无论芳环上连给电子基团, 还是吸电子基团, 对产率影响均不大。易氧化的官能团如伯醇、末端烯烃和末端炔烃以及呋喃环在该反应中均不受影响。



2019 年, Zhang 等^[50]报道了光电诱导芳烃 C—H 键胺化反应(式(52)), 由于底物与 HFIP 之间的氢键相互作用, 反应具有独特的邻位选择性。以赤铁矿作为阳极, 在光照条件下, 赤铁矿可氧化富电子的芳烃形成自由基正离子, 与喹反应得到偶联产物。这种方法还能应用于药物分子的后期修饰, 为光电化学电池在有机合成中的应用开辟了新的道路。



4 总结与展望

本文综述了近几年分子间自由基正离子反应研究进展, 主要包括化学氧化剂诱导的自由基正离子反应、可见光诱导的自由基正离子反应、电诱导的自由基正离子反应等方面的研究。近几年的研究表明, 自由基正离子反应可以实现 C—H 键的直接官能团化以及环加成反应, 已广泛应用于药物、天然产物等结构修饰。目前自由基正离子反应是有机化学界的热点, 也是难点, 而这类反应正好满足了有机化学家们的特殊需要, 因此有望进一步拓展其在有机合成中的应用, 实现更加高效、环保的有机合成反应。

参 考 文 献

- [1] Yu Y, Fu Y, Zhong F. *Green Chem.*, 2018, 20: 1743~1747.
- [2] Shin J H, Seong E Y, Mun H J, et al. *Org. Lett.*, 2018, 20 (18): 5872~5876.
- [3] Jiang X F, Tan H, Cui H L. *Org. Biomol. Chem.*, 2020, 18: 660~665.
- [4] Ohmura S, Isogai R, Ishihara K. *Asian J. Org. Chem.*, 2021, 10: 2534~2537.
- [5] Yi H, Tang Z, Bian C, et al. *Chem. Commun.*, 2017, 53: 8984~8987.
- [6] Zhao H, Li X, Guan R, et al. *Chem. Eur. J.*, 2019, 25: 15858~15862.
- [7] Zhao P, Wang K, Yue Y, et al. *ChemCatChem*, 2020, 12: 3207~3211.
- [8] Li H, Lv F, Guo X, et al. *Chem. Commun.*, 2021, 57: 1647~1650.
- [9] Leth L A, Næsborg L, Reyes-Rodríguez G J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140: 12687~12690.
- [10] Zhang Q, Zheng G, Zhang, Q L, et al. *J. Org. Chem.*, 2017, 82: 8258~8266.
- [11] Chen Y, Qi H, Chen N, et al. *J. Org. Chem.*, 2019, 84: 9044~9050.
- [12] Ji D, He X, Xu Y, et al. *Org. Lett.*, 2016, 18: 4478~4481.
- [13] Colomer I, Barcelos R C, Donohoe T J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55: 4748~4752.
- [14] Liu S, Liu A, Zhang Y, et al. *Chem. Sci.*, 2017, 8: 4044~4050.
- [15] Laha J K, Kaur Hunjan M, Hegde S, et al. *Org. Lett.*, 2020, 22: 1442~1447.
- [16] Huang Z, Zhang D, Qi X, et al. *Org. Lett.*, 2016, 18: 2351~2354.
- [17] Wirtanen T, Muuronen M, Hurmalainen J, et al. *Org. Chem. Front.* 2016, 3: 1738~1745.
- [18] Bering L, Paulussen F M, Antonchick A P. *Org. Lett.*, 2018, 20: 1978~1981.
- [19] Pradhan S, Patel S, Chatterjee I. *Chem. Commun.*, 2020, 56: 5054~5057.
- [20] Ruffoni A, Juliá F, Svejstrup T D, et al. *Nat. Chem.*, 2019, 11: 426~433.
- [21] Boursalian G B, Ham W S, Mazzotti A R, et al. *Nat. Chem.*, 2016, 8: 810~815.
- [22] Ham W S, Hillenbrand J, Jacq J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58: 532~536.
- [23] Sarabia F J, Li Q, Ferreira E M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57: 11015~11019.
- [24] Musacchio A J, Lainhart B C, Zhang X, et al. *Science*, 2017, 355: 727~730.
- [25] Mu X P, Li Y H, Zheng N, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, 60: 11211~11216.
- [26] Nakashima T, Fujimori H, Ohmatsu K, et al. *Chem. Eur. J.*, 2021, 27: 9253~9256.
- [27] Li S, Zhu B, Lee R, et al. *Org. Chem. Front.*, 2018, 5: 380~385.
- [28] Nakayama K, Maeta N, Horiguchi G, et al. *Org. Lett.*, 2019, 21: 2246~2250.
- [29] McManus J B, Nicewicz D A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139: 2880~2883.
- [30] Margrey K A, Levens A, Nicewicz D A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56 (49): 15644~15648.
- [31] Margrey K A, McManus J B, Bonazzi S, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139: 11288~11299.
- [32] Wu F, Wang L, Chen J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57: 2174~2178.
- [33] Holmberg-Douglas N, Onuska N P R, Nicewicz D A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59: 7425~7429.
- [34] Chen W, Huang Z, Tay Nicholas E S, et al. *Science*, 2019, 364: 1170~1174.
- [35] Niu L, Yi H, Wang S, et al. *Nat. Commun.* 2017, 8: 14226.
- [36] Song C, Dong X, Wang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, 58: 12206~12210.
- [37] Hu X, Zhang G, Bu F, et al. *ACS Catal.* 2017, 7: 1432~1437.
- [38] Niu L, Liu J, Liang X A, et al. *Nat. Commun.*, 2019, 10: 467.
- [39] Liang X A, Niu L, Wang S, et al. *Org. Lett.*, 2019, 21: 2441~2444.
- [40] Zhao H, Jin J. *Org. Lett.*, 2019, 21: 6179~6184.
- [41] Song C, Yi H, Dou B, et al. *Chem. Commun.*, 2017, 53: 3689~3692.
- [42] Das S, Natarajan P, König B. *Chem. Eur. J.*, 2017, 23: 18161~18165.
- [43] Zhao Y, Antonietti M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56: 9336~9340.
- [44] Wang P, Tang S, Huang P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56(11): 3009~3013.
- [45] Liu K, Song W, Deng Y, et al. *Nat. Commun.*, 2020, 11: 3.
- [46] Zhang X, Cui T, Zhao X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59: 3465~3469.
- [47] Cai C Y, Shu X M, Xu H C. *Nat. Commun.*, 2019, 10: 4953.
- [48] Hu X, Nie L, Zhang G, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 59: 15238~15243.
- [49] Zhan Y, Li Y, Tong J, et al. *Eur. J. Org. Chem.*, 2021 (15): 2193~2197.
- [50] Zhang L, Liardet L, Luo J, et al. *Nat. Catal.*, 2019, 2: 366~373.