

张力环的可编程电化学开环多位点连续官能化

袁国财, 叶克印*

福州大学化学学院, 有机合成与功能福建省高校重点实验室, 福州 350108

* 联系人, E-mail: kyye@fzu.edu.cn

Programmable electrochemical ring-opening, sequential, and multisite functionalization of strained rings

Guo-Cai Yuan & Ke-Yin Ye*

Key Laboratory of Molecule Synthesis and Function Discovery (Fujian Province University), College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China

* Corresponding author, E-mail: kyye@fzu.edu.cndoi: [10.1360/CSB-2026-0680](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0680)

环丙烷和环丁烷等张力环化合物是有机合成中的关键砌块, 其开环官能团化反应能够高效构建复杂分子骨架, 具有重要的合成价值。然而, 当前研究主要集中于张力环1,3-或1,4-位点的双官能团化反应^[1]。该领域面临的核心挑战在于: 初始开环官能团化后, 邻近的C-H和C-C键反应活性显著降低, 导致在环骨架的多个惰性位点实现位点、区域及氧化态的精准控制转化与多重官能团引入变得极为困难(图1(a))。因此, 如何有效活化环骨架上每一个碳原子, 实现连续C(sp³)-H/C-C键断裂与多重官能团引入, 一步构建高氧化态、多取代的复杂分子, 是当前亟待解决的科学难题。

针对这一挑战, 上海交通大学申涛团队构建了一个融合直流电解(DC)、快速交变极性电解(rAP)^[2]和电光催化(EPC)的可编程电化学平台, 成功建立了张力环开环多位点连续官能团化的新方法。该研究的核心创新在于提出并验证了“烯烃缓释池”(Olefin Slow-Release Pool, OSRP)^[3]这一概念。在酸性条件下, 张力环(如环丙烷酰胺)初始开环形成的双官能团化中间体, 能够经历缓慢且可逆的消除反应, 持续、可控地释放出低浓度的活性烯烃中间体。这些原位生成的烯烃随后被阳极捕获并氧化, 进而引发持续的消除/氧化级联过程(图1(b)), 最终实现对相邻C-H/C-C键的逐步活化与官能化。OSRP机制的优势在于, 通过控制烯烃的缓慢释放, 既保证了后续氧化所需的反应活性, 又显著抑制了高浓度烯烃条件下易发生的聚合和过度氧化等副反应, 为多步串联氧化过程的

精准调控提供了新思路。

这一可编程电化学平台具有功能多样性与优异的普适性。通过精确调控电解模式、电位、添加剂(酸、光催化剂、卤化试剂)和亲核试剂(如乙酸、水), 实现了高度发散性的转化路径(图2)。利用快速交变极性电解(rAP)模式, 可高效合成三氧化的二氢恶唑(oxazoline)衍生物(图2, path a)。rAP技术通过快速切换电极极性, 有效抑制了电极在强酸和深度氧化条件下的钝化, 保障了多电子转移过程的持续高效进行。结合电光催化(EPC)模式, 在光照和光催化剂(如二苯甲酮)作用下, 能够对三氧化中间体的氧 α 位C-H键进行活化, 成功实现四氧化的二氢恶唑产物的合成(图2, path b), 解决了传统方法难以选择性氧化已官能化位点邻近惰性C-H键这一关键瓶颈。在直流电解(DC)模式下, 使用卤化试剂(如1,3-二氯-5,5-二甲基海因(DCDMH)、1,3-二溴-5,5-二甲基海因(DBDMH)), 则可高选择性地实现开环三氯烷基化或三溴烷基化, 得到结构多样的多卤代烷烃酰胺(图2, path c)。值得一提的是, 这类结构(如N-(2,2,3-三氯-1-羟丙基)酰胺)是已知具有潜在抗癫痫活性的重要药效团^[4]。此外, 在特定条件下(如锰催化、空气氛围), 环丙烷开环中间体还可经历Hock重排等过程, 构建出结构新颖的6,6-并环二氧杂萜骨架, 实现了“氧插入”式的分子骨架编辑(图2, path d)。该研究成果发表在*Nature Chemistry*^[5]。

该平台展现出卓越的底物普适性和官能团兼容性, 成功

引用格式: 袁国财, 叶克印. 张力环的可编程电化学开环多位点连续官能化. 科学通报, 2026, 71: 5217–5219

Yuan G-C, Ye K-Y. Programmable electrochemical ring-opening, sequential, and multisite functionalization of strained rings (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 5217–5219, doi: [10.1360/CSB-2026-0680](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0680)

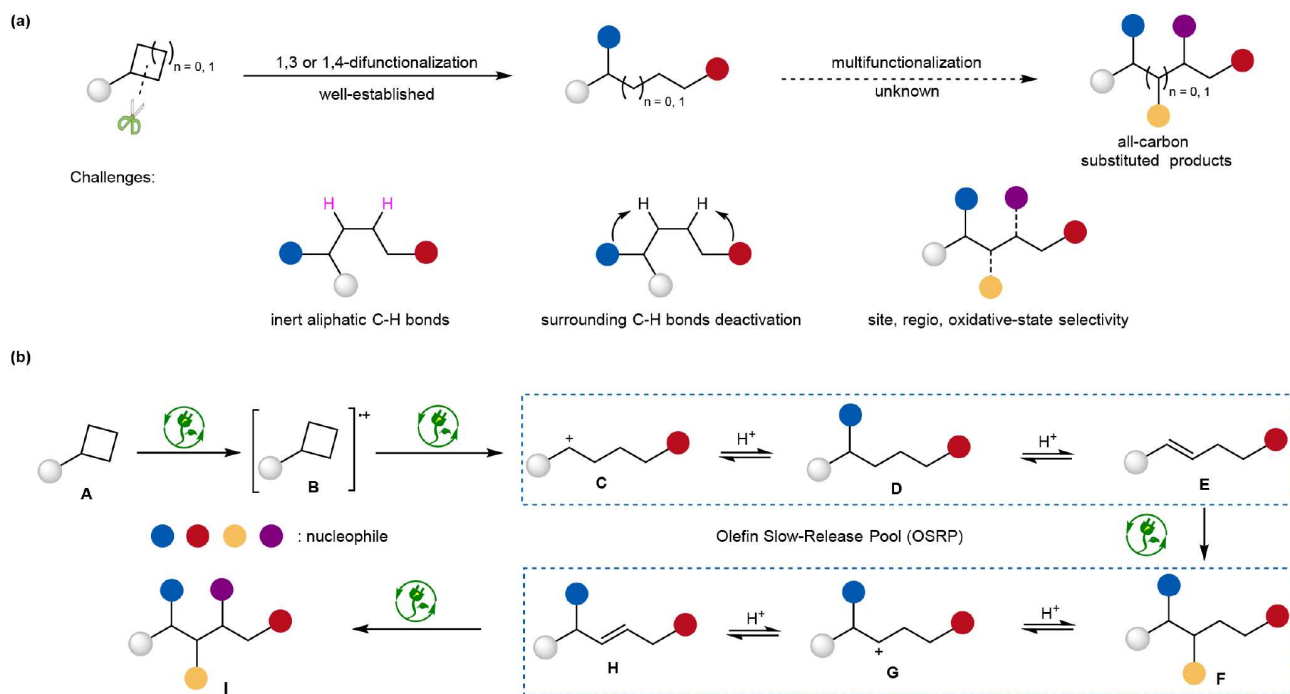


图1 (网络版彩色)张力环的开环多官能团化。(a) 取代环丙烷和环丁烷的开环反应;(b) 连续相邻C-H/C-C键多官能团化

Figure 1 (Color online) Ring-opening multifunctionalization of strained rings. (a) Ring-opening of cyclopropanes and cyclobutanes. (b) Multiple-functionalization of continuous adjacent C-H/C-C bonds

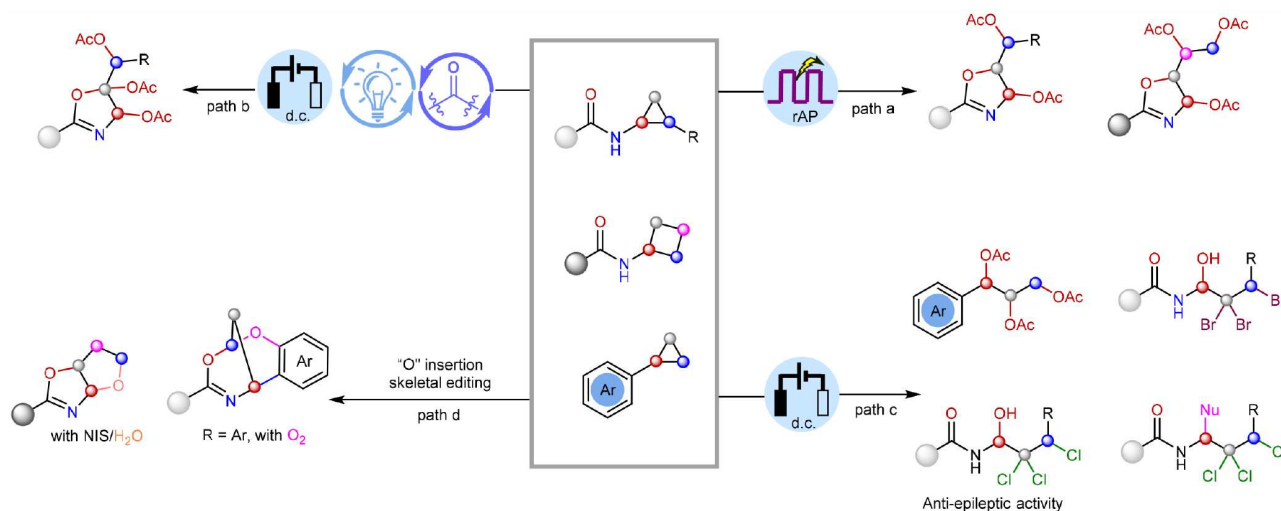


图2 (网络版彩色)张力环可编程开环多官能团化^[5]

Figure 2 (Color online) Divergent ring-opening multiple-functionalization of strained rings^[5]

应用于约100种不同结构张力环底物的高效转化。底物范围涵盖不同取代模式(芳基、烷基、卤素、含氟基团、杂芳基等)的环丙烷酰胺和环丁烷酰胺。尤为重要的是,该方法对多种具有重要药物相关性的复杂分子骨架表现出良好的兼容

性。例如,源自非甾体抗炎药(氟比洛芬、布洛芬、阿达帕林)、抗痛风药(丙磺舒)以及治疗罕见病药物(阿塔鲁伦)的环丙烷/环丁烷衍生物,均能在无需额外保护基操作的情况下实现高效、精准的后期官能化修饰,为药物先导化合物的发现

与优化提供了强有力的工具. 关键反应(如三氧化、三氯羟基化、并环二氧杂萜合成)已成功放大至克级规模, 收率保持良好, 初步验证了该策略在实用合成中的潜力.

申涛团队开发的这一可编程电化学多官能团化策略, 是张力环化学领域的一项重要进展. 该研究实现了对张力环骨架每一个碳中心的有效活化和官能化, 解决了初始官能化导致相邻位点失活这一制约深度转化的核心难题. 通过整合DC、rAP、EPC三种模式, 提出了OSRP机制, 构建了一个强大且灵活的可编程合成平台. 该平台能够根据目标产物结构

选择最优路径, 以“一锅法”高效合成结构多样、高氧化态的复杂分子, 显著拓展了张力环在复杂分子合成中的应用范围. 这种通过断键(C-H/C-C)驱动连续官能化的策略, 为从简单砌块高效构建高复杂度、多官能团化分子提供了新范式, 重塑了分子合成的构建逻辑. 其核心的OSRP概念和多技术协同的思路, 也为惰性化学键(C-H/C-C)的选择性活化与串联官能化研究提供了重要启示, 有望在天然产物全合成、药物研发和功能材料创制等领域得到进一步的应用与拓展.

致谢 感谢福建省自然科学基金(2025J010014)资助.

参考文献

- 1 Pirenne V, Muriel B, Waser J. Catalytic enantioselective ring-opening reactions of cyclopropanes. *Chem Rev*, 2021, 121: 227–263
- 2 Zeng L, Jiao Y, Yan W, et al. Asymmetric-waveform alternating current-promoted silver catalysis for C–H phosphorylation. *Nat Synth*, 2023, 2: 172–181
- 3 Shen T, Li Y L, Ye K Y, et al. Electrophotocatalytic oxygenation of multiple adjacent C–H bonds. *Nature*, 2023, 614: 275–280
- 4 LaRocca J P. Synthesis and pharmacological activities of some *N*-(2,2,3-trichloro-1-hydroxypropyl)-amides. *J Pharm Sci*, 1961, 50: 448
- 5 Li Y, Lang Y, He S F, et al. Programmable divergent electrochemical ring-opening multifunctionalization of strained rings. *Nat Chem*, 2026, 18: 656–668