



基于切断/偶联策略的木质素高值化转化

贾乐^{1,2}, 曾会应^{1*}

1. 兰州大学化学化工学院, 天然产物化学全国重点实验室, 兰州 730000

2. 宁夏医科大学公共卫生学院, 银川 750000

*通讯作者: zenghy@lzu.edu.cn

收稿日期: 2024-12-10; 接受日期: 2025-02-06; 网络版发表日期: 2025-03-26

摘要 木质素是自然界中含量最丰富的可再生芳香族化合物来源。将木质素降解成有机小分子化合物替代化石来源对实现资源的可持续发展具有重要意义。目前的主要策略是通过直接切断木质素中C-O/C-C连接键来获得含氧化合物及烃类化合物, 这类方法所得产物相对单一。未来木质素的生物炼制需要获得多样化的精细化学品, 以丰富木质素降解产物的种类并提高其附加值。在此背景下, 切断/偶联策略将为木质素降解成其他高附加值化学品提供一条新途径。本文主要综述了近年来切断/偶联策略在木质素及其模型化合物降解中的应用。该策略在切断木质素连接键的同时再与其他化合物(如含氮化合物、含氧化合物、含硫化合物)偶联, 生成了多种多样的高附加值化学品, 如胺类、酰胺类、芳胺类、腈类、含氮杂环类、酯类、醚类、硫醚类、含硅化合物等。此外还简要总结了木质素及其模型化合物降解为不同种类的精细化学品。最后, 对当前木质素切断/偶联反应过程中面临的挑战以及未来的发展前景进行展望。

关键词 木质素, 切断/偶联策略, 高值化

1 引言

资源与能源是经济与社会发展最基本的物质保证。思考能源与资源的来源可以发现, 主要有能源生成-能源传递-能源作为资源储存三个阶段(图1)。太阳是能量之源, 它通过核反应产生能源, 主要以电磁波(光)的形式传递到地球, 然后光能被地球上的生物质捕获, 通过经典的光合作用, 将太阳的光能转化成可再生的生物质资源, 这个转化过程实现了将太阳的光能转化成可再生资源储存在地球上。然后可再生资源经过长期的地质作用转化成不可再生的化石资源(如石油和煤等)。目前我们获得资源和能源的主要来源还

是化石资源。虽然近二十年来风能和光能等可再生能源蓬勃发展, 但是使用可再生资源替代不可再生来源的化石资源还有很长的路要走, 这也是实现资源可持续利用的必由之路。

木质纤维素生物质是一种丰富的可再生有机碳源。它能为传统化石燃料提供可持续的替代选择。将木质纤维素生物质高效转化为燃料和化学品, 对于缓解能源和环境问题、实现碳中和目标至关重要^[1,2]。木质纤维素主要由纤维素、半纤维素和木质素三大组分构成, 其中木质素是最大的具有芳香结构的可再生原料。木质素的确切结构、组成和性质会根据原料来源(如硬木、软木或其他植物)的不同而有所差异。它是由对

引用格式: Jia L, Zeng H. Cleavage/cross-coupling strategy for lignin valorization. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 1013–1034, doi: 10.1360/SSC-2024-0281



图1 (网络版彩图) 能源与资源的来源与转化途径

Figure 1 (Color online) Sources and conversion pathways of energy and resources.

香豆醇、芥子醇和松柏醇聚合而成的一种无定形且高度支化的聚合物, 其聚合形成的连接键主要有碳氧醚键和少量的碳碳键^[3]. 因此, 有效地切断木质素的这些连接键就可以将木质素高聚物降解成有机小分子, 从而替代从石油化工产业获取这些有机小分子, 实现这些有机小分子获取途径的可持续性, 最终实现资源的可持续利用.

木质素的化学降解是这些连接键切断的重要方法, 近年来一直是研究的热点^[4,5]. 从氧化还原状态的角度来看, 木质素的化学降解可分为还原解聚、氧化解聚和氧化还原中性解聚. 这些降解方法为木质素在生物燃料、化学品和材料等领域的广泛应用提供了可能. 然而, 木质素结构复杂, 其苯丙素结构单元之间通过多种化学键连接在一起, 这使得其解聚并转化为有价值的产品具有挑战性.

木质素的还原解聚是木质素降解最常使用的方法之一. 在还原解聚过程中, 主要使用氢气、甲酸和供氢试剂等还原剂, 这个过程通常伴随加氢脱氧反应, 去除木质素酚结构中的氧, 降低了产物的复杂度, 通常得到脱氧后的烷基取代芳烃和烷烃. 尽管该方法所得产物相对单一且产率相对较高, 但也存在着产物去官能团化的问题(图2左上角)^[3,6-9]. 氧化解聚主要采用氧气或其他氧化剂对木质素连接键进行切断, 从而获得包括芳香族或脂肪族醛类、酸类和脂类在内的多种含氧化合物. 该过程通常可以增加产物的功能化程度(图2左下角)^[10-14]. 天然木质素富含多种潜在的供氢基团, 如苄位羟基等基团, 这些基团容易被脱氢氧化成酮, 这就为木质素解聚提供了内在氢源. 因此, 通过木质素分子内的原位氢转移机制, 木质素能够在不需要额外氢源的情况下实现氧化还原中性的解聚过程, 从而实现绿

色转化(图2右下角)^[15-21].

上述木质素化学解聚的方法旨在通过切断木质素中C-O或C-C连接键, 实现木质素的降解, 从而生产有机小分子化学品. 然而, 由于这类方法是直接切断化学键, 所以通常所得产物主要由木质素底物决定, 主要得到低分子量的含氧化合物(醇、醛或酸)或烃类化合物(芳烃、烷烃或烯烃). 这一限制使得木质素降解只能产生附加值相对较低的有机小分子化合物. 为了进一步丰富木质素降解产物种类, 提高木质素降解产物的附加值, 需要发展新的策略以获取更多有价值的精细化学品, 为木质素降解成高附加值的产品提供新的机会. 切断/偶联策略的运用为木质素降解成高附加值产物, 生成新的产物类型提供了可能性. 这个策略在切断木质素中连接键的同时, 与其他化学试剂偶联, 构建新的C-X (X = C, N, O, S)键, 以获得其他类型的高附加值化学品(图2右上角). 这一策略不仅有助于提高木质素降解产物的附加值, 也为木质素的连接键切断新方法提供了更多的可能性. 下面我们将从木质素切断并分别与含氮化合物、含氧化合物、含硫化合物、含硼化合物以及其他化合物偶联等方面介绍木质素降解的相关研究进展.

2 切断/偶联策略在木质素及其模型化合物中的运用

2.1 木质素连接键的切断并与含氮化合物的偶联反应

含氮有机化学品在聚氨酯、合成染料和医药中间体等领域中具有广泛的应用价值^[22-25]. 然而, 目前这些化学品主要通过化石产品发生硝化或是与胺类化合

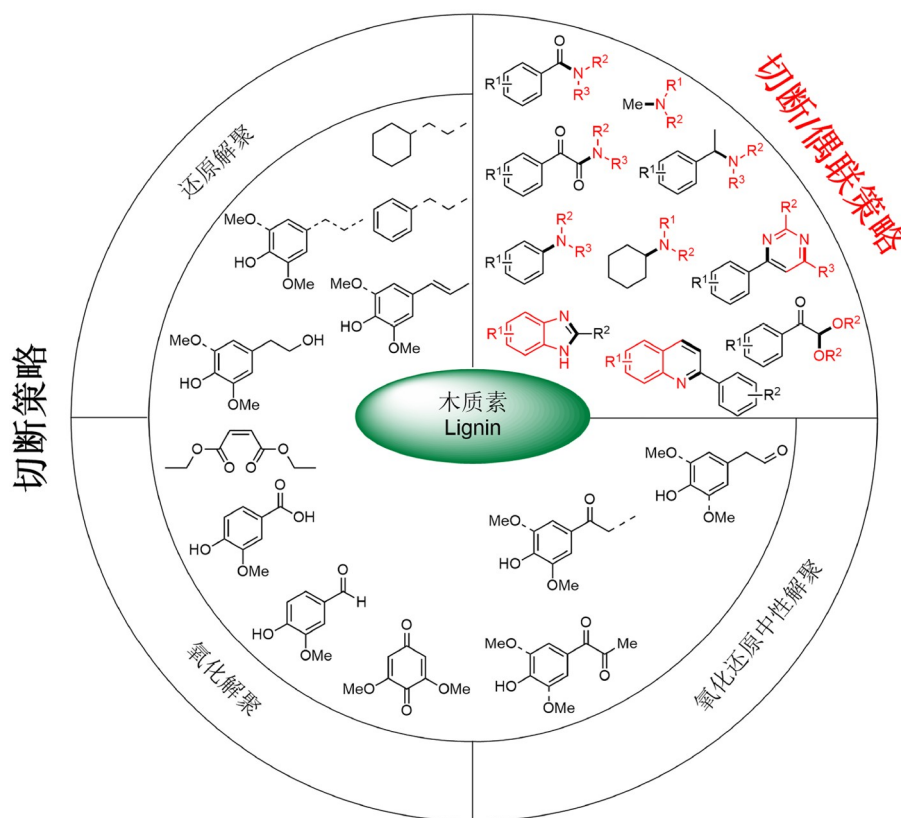


图 2 (网络版彩图)基于切断策略和切断/偶联策略的木质素高值化转化

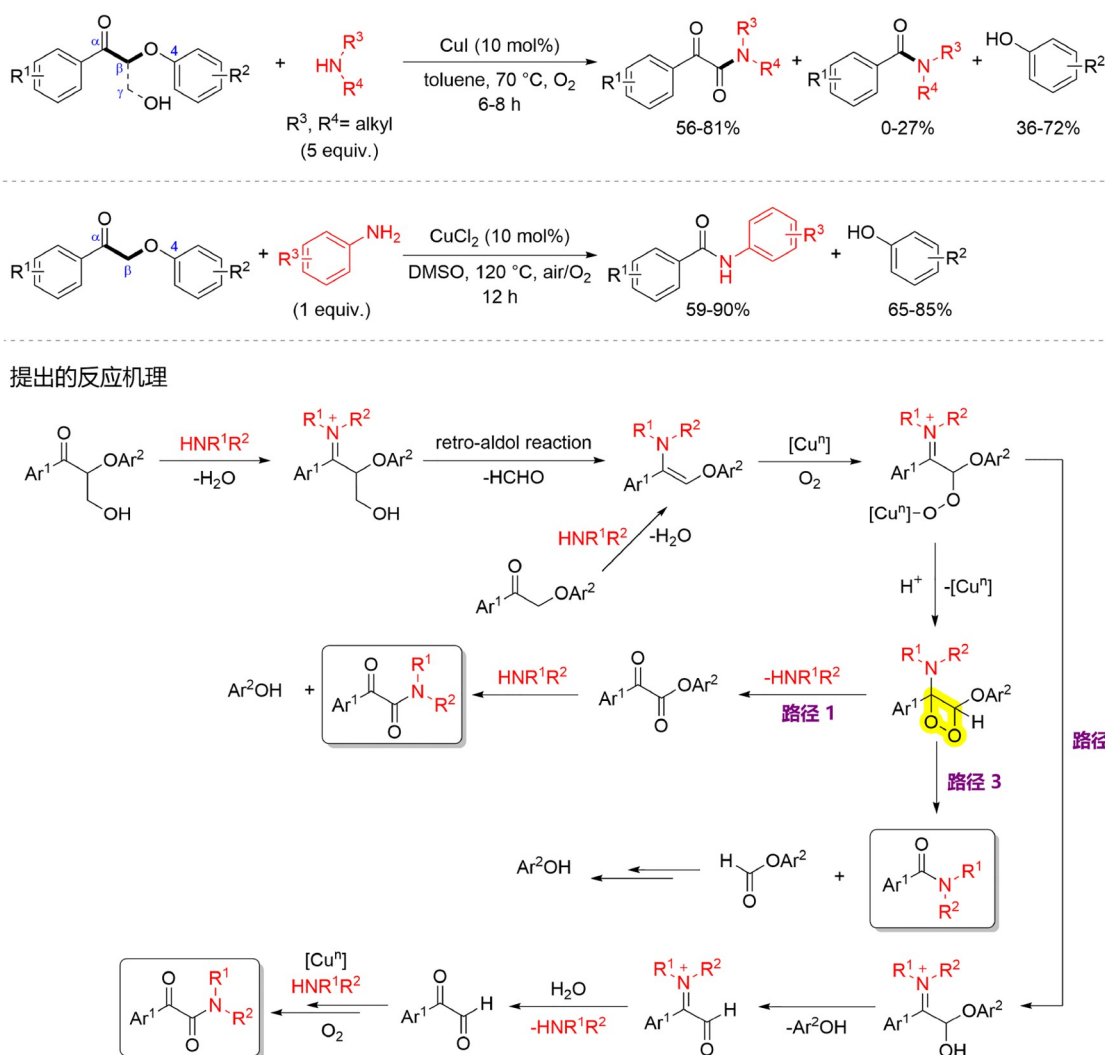
Figure 2 (Color online) Lignin valorization based on cleavage and cleavage/cross-coupling strategies.

物反应合成得到, 这一方法不仅高度依赖于不可再生资源, 而且涉及多步骤的合成路线, 导致总体效率低下^[26]. 鉴于此, 开发含氮有机化学品的可持续合成路线变得尤为迫切. 考虑到木质素是自然界中含量最丰富的芳香化合物来源, 在木质素解聚过程中, 同时与含氮化合物发生偶联形成新的C–N键, 从而为利用可再生资源生产有机胺提供一种替代策略. 为实现这一目标, 许多研究组作了大量的工作.

天然木质素中含有大量的 β -O-4连接结构, 将其中的 C_{α} -OH氧化转变为酮羰基形成氧化 β -O-4连接结构, 能有效削弱 C_{β} -O醚键的键能, 从而为 β -O-4连接键的切断提供更多的机会^[27]. 2013年, 新加坡南洋理工大学的罗德平课题组^[28]报道了铜催化及氧气存在的条件下, 木质素 β -O-4氧化模型化合物与二级脂肪胺反应, 主要产物为 α -酮酰胺, 这些 α -酮酰胺通过 C_{β} -H键的氧化和 C_{β} -O键的切断形成(图3). 此外, 该反应还伴有一定量的芳基酰胺副产物生成, 而这些芳基酰胺则

是通过 C_{α} - C_{β} 键的切断路径产生. 值得注意的是, 该反应过程中需要高达5当量的二级胺, 且其应用范围主要局限于二级脂肪胺类底物.

后来, 中国科学院化学研究所刘志敏课题组^[29]报道了铜催化的木质素 β -O-4氧化模型化合物与苯胺的氧化酰胺化反应(图3). 与罗德平课题组^[28]先前的研究不同, 该反应展现出对模型化合物中 C_{α} - C_{β} 键的高选择性切断, 并形成 C_{α} -N键, 最终生成苯甲酰苯胺和酚类产物. 该转化仅需要1当量的苯胺, 即可实现中等至良好的收率. 作者认为在没有催化剂的情况下, 反应中形成了烯胺中间体, 并通过核磁共振氢谱(^1H NMR)分析进行了验证. 尽管该反应机理与罗德平课题组^[28]报道的存在相似之处, 均涉及含有1,2-二氧杂环丁烷结构中间体(图3中高亮显示部分)的分解, 且 C_{α} -N键的形成先于 C_{α} - C_{β} 键的切断, 但并未深入探讨为何 C_{α} - C_{β} 键的切断相较于 C_{β} -O键切断具有优先性. 对比两个反应体系, 虽然都使用了类似的铜盐催化剂和溶剂, 但关键

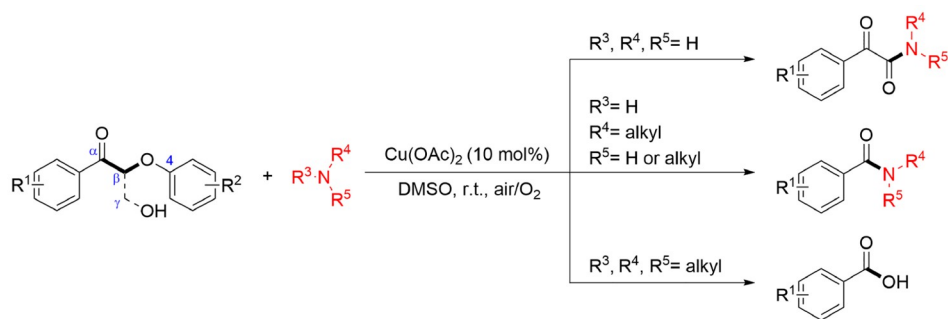
图3 (网络版彩图)铜/胺/O₂体系促进的木质素β-O-4模型化合物的键切断Figure 3 (Color online) Copper/amine/O₂ system promoted bond cleavage of lignin β-O-4 model compounds.

在于胺源的不同. 具体而言, 当使用具有较强亲核性的二级脂肪胺时, 诱导了C_β-O键的氧化酰胺化反应; 而采用弱亲核性的苯胺时, 则诱导了C_α-C_β键的氧化酰胺化反应. 因此, 有必要进一步拓宽胺类化合物的范围, 深入研究不同胺源对反应选择性和效率的影响.

2020年, 中国科学院大连化学物理研究所王峰课题组^[30]利用醋酸铜催化剂在室温和空气条件下, 针对氨/胺参与的木质素β-O-4酮模型化合物中的键切断方法进行了研究, 他们证明了胺源对产物选择性的影响(图4). 对于一级和二级脂肪胺, β-O-4酮模型化合物经历了C_α-C_β键氧化切断和C_α-N键形成, 生成芳香酰胺.

对于氨气, 氧气和氨气之间的竞争决定了C_α-N键和C_β-N键的选择性形成, 分别生成芳香酰胺和α-酮酰胺. 而对于三级胺, 则经历C_α-C_β键氧化切断生成苯甲酸. 机理研究表明, 胺类作为亲核试剂进攻β-O-4模型化合物的C_α或C_β位置, 实现了C_α-O/C_α-C_β键的切断.

上述报道的工作均需要使用金属催化剂和有机溶剂. 近期, 河北科技大学刘欣伟课题组^[31]开发了一种绿色、简洁的方法, 该方法利用过氧化氢(H₂O₂)作为氧化剂、在不使用金属催化剂和有机溶剂的条件下, 以水作为溶剂, 使木质素β-O-4氧化模型化合物与苯胺发生氧化反应, 成功得到了苯甲酰苯胺和酚类产物



提出的反应机理

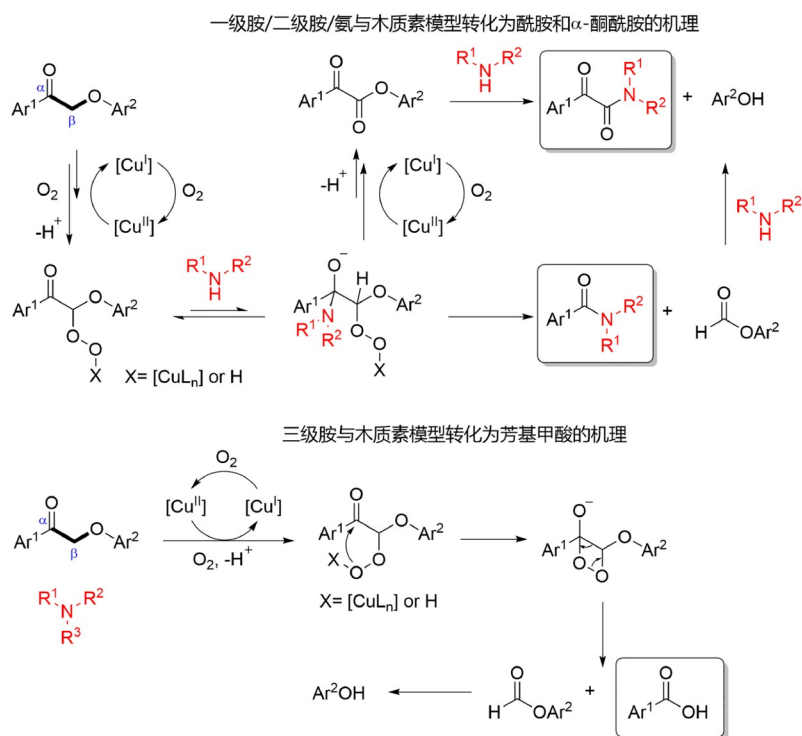


图 4 (网络版彩图)胺/氨与 β -O-4氧化模型化合物制备 α -酮酰胺/芳香酰胺/苯甲酸

Figure 4 (Color online) Amine/ammonia-mediated oxidative transformation of β -O-4 model compounds to α -ketoamides/aromatic amides/benzoic acid

(图5). 此反应体系在转化芳胺类底物时表现出良好的适用性, 但对于氨气和脂肪胺类底物的转化则存在局限性. 机理研究表明, 该转化涉及自由基过程, 且 $C_{\alpha}-C_{\beta}$ 键的切断得益于 H_2O_2 和苯胺之间的协同作用.

2018年, 本课题组^[32]提出了“去芳构化-重新芳构化”的合成策略^[33-37]实现了木质素4-O-5模型化合物的C-O键切断, 并与有机胺偶联。该方法在Pd(OH)₂/C催化下, 硼氢化钠作为氢源, 在二甲苯溶剂中反应, 生成了一系列高附加值的胺类化合物(图6)。对于具有结构

对称和非对称的二芳基醚，其C_{Ar}-O键均能高效地切断，并与不同类型的有机胺，如一级烷基胺、二级烷基胺和芳香胺发生偶联反应，生成相应的环己基胺、苯胺和芳烃类化合物。同年，我们认为如果将相对廉价的无机物转化为有机物将具有更大潜在价值^[38]。因此，我们使用工业上廉价的无机氨水代替有机胺源，将其与木质素4-O-5模型化合物反应，生成苯胺衍生物。这一方法适用于多种对称和非对称的二芳基醚，能够生成相应的苯胺衍生物和芳烃产物(图6)。此外，

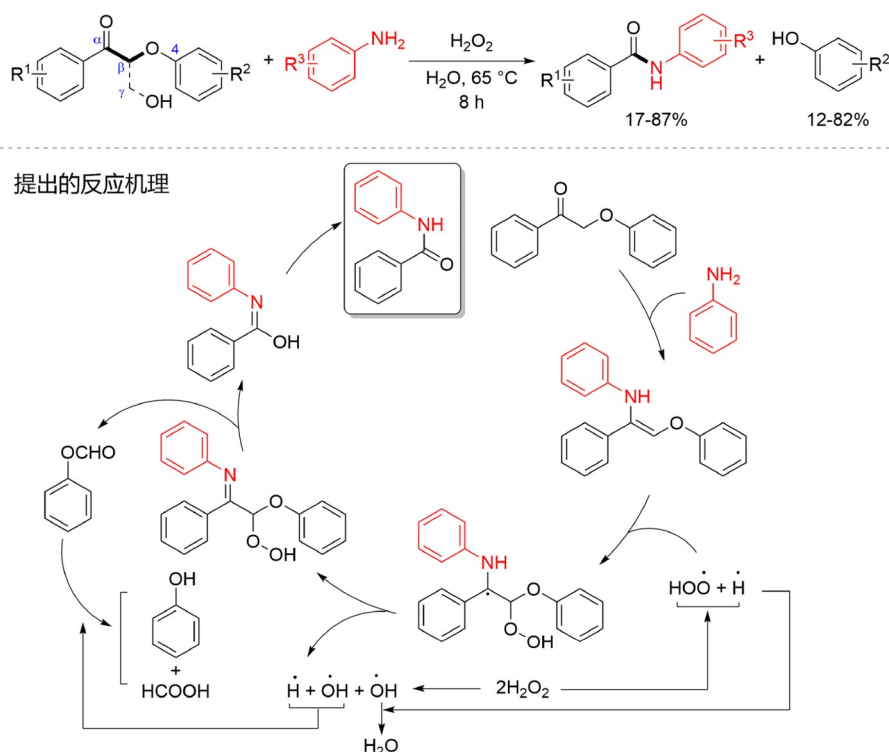


图 5 (网络版彩图) H_2O_2 /芳胺促进 β -O-4模型化合物的C-C键切断

Figure 5 (Color online) H_2O_2 /arylamine-promoted C-C bond cleavage of β -O-4 model compounds.

该方法还可扩展至寡聚二苯醚, 为聚苯醚塑料(PPO)废物的综合利用提供了可能。

2021年, 中国科学院大连化学物理研究所李昌志课题组^[39]通过一步法将木质素 β -O-4模型化合物选择性胺化解聚, 从而制备苄胺(图7)。在Pd/C催化剂的作用下, 使用有机胺为氮源, β -O-4模型化合物发生多步串联反应生成苄胺和酚类化合物。同期, 本课题组^[40]基于我们前期的研究工作, 用相似的反应条件从4-O-5模型化合物迁移到 β -O-4模型化合物, 也成功实现了相似的反应, 生成苄胺和酚类化合物。随后, 李昌志课题组^[19]实现了铑催化解聚木质素, 获得含羰基芳香族生物油, 然后再利用Pd/C催化木质素油胺化反应获得4种苄胺化合物。这一策略提供了一种新的途径, 从真实木质素转化为苄胺, 整个过程无需外加氢源。该方法具有一定的普适性, 多种有机胺均适用于该催化体系。值得注意的是, 二级胺在这一体系中既是氮源也是还原剂, 从而避免了胺化解聚反应对外加氧化剂和还原剂的依赖。

之后, 他们^[41]又将研究拓展到含氮芳香杂环类化

合物的合成。通过NaOH介导的一锅多组分串联反应, 结合有机胺和醇的参与, 成功合成了嘧啶类分子。该方法无需过渡金属、外部氧化剂或还原剂(图8)。这一方法不仅可以合成抗肿瘤药物海洋生物碱Meridianin的类似物, 而且相较于已报道的合成路线, 具有原料成本低、步骤简单、原子经济性高等优点, 该方法显示出在药物合成领域的应用前景。

2022年, 李昌志课题组^[42]以木质素 β -O-4模型化合物为原料, 通过NaOH介导的多步串联反应, 高效合成了喹啉类化合物。该反应具有广泛的适用性, 可将不同官能团的 β -O-4模型分子和邻氨基苯甲醇底物高效转化为目标产物。他们还利用 β -O-4聚合物模拟木质素结构, 经过三步反应获得了喹啉类化合物, 收率达到56%(图9)。此外, 他们通过对照实验与密度泛函理论(DFT)计算相结合, 确定了多步串联反应的优势路径。采用该反应体系, 从 β -O-4模型化合物出发, 合成了药物分子生物碱芸香宁碱类似物。

2022年, 中国科学院大连化学物理所张涛、李昌志团队^[43]在无过渡金属催化剂的条件下, 通过KOH介

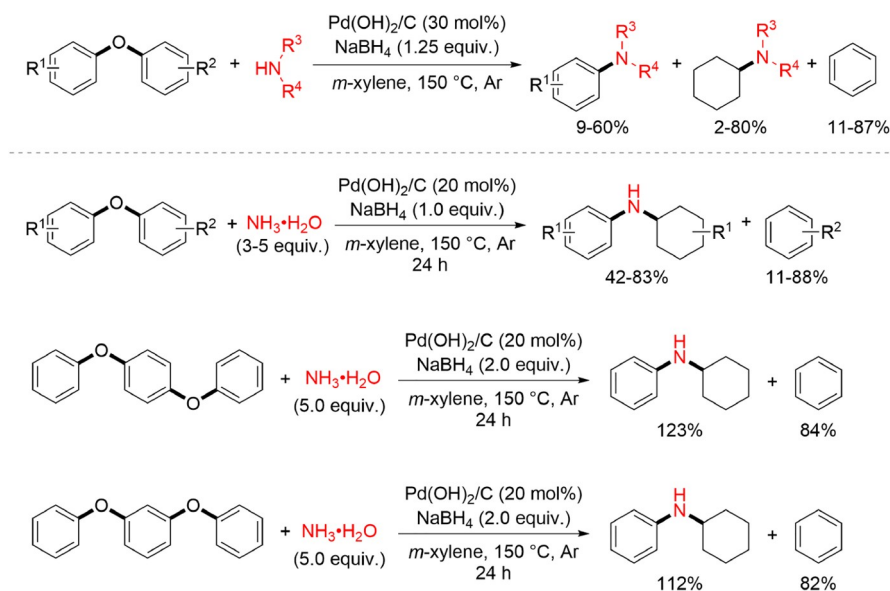


图 6 (网络版彩图)钯催化芳基醚与胺/氨的交叉偶联反应

Figure 6 (Color online) Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of aryl ethers with amines/ammonia.

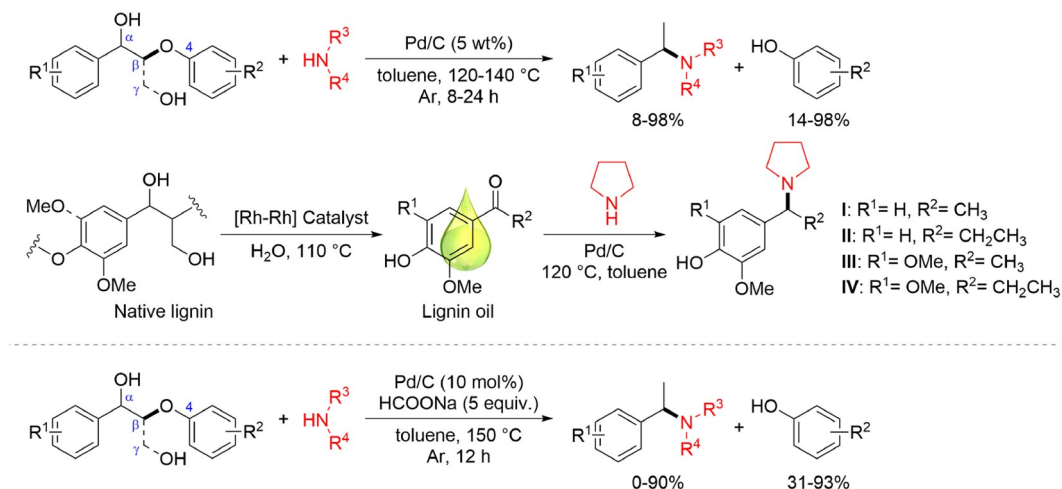


图 7 (网络版彩图)木质素及其模型化合物催化胺化反应生成苄胺和酚类化合物

Figure 7 (Color online) Catalytic amination of lignin and its model compounds to produce benzylamine and phenolic compounds.

导的一锅法, 成功实现了从木质素 β -O-4模型化合物合成喹啉衍生物。机理研究表明, 该转化过程包括高度耦合的多步反应步骤, 包括C—O键的切断、脱水缩合、 $\text{sp}^3\text{C—H}$ 键的氧化活化以及分子内脱水偶联反应(图10)。该方法避免了对过渡金属催化剂的依赖, 为喹啉衍生物的合成提供了一种绿色环保的新途径。

2022年, 吉林大学张越涛课题组^[44]报道了一种高

效的木质素解聚策略, 该策略使用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)作为氧化剂/催化剂, 与连有不同取代基的邻苯二胺反应, 将不同的氧化木质素模型化合物选择性地转化为各种苯并咪唑类化合物(图11)。该方法可以充分利用木质素结构中的 C_β 或 C_γ 原子, 具有较高的原子经济性。此外, 通过“一锅法”反应, 实现了保护的天然氧化桦木木质素的解聚, 获得了苯并咪唑

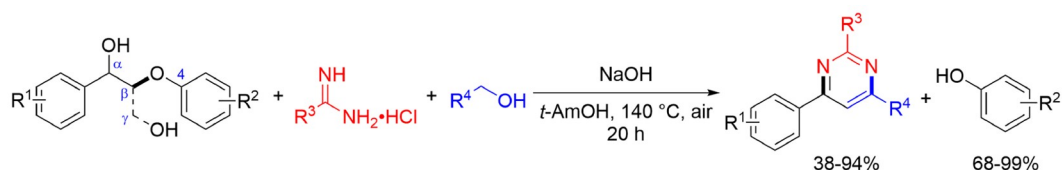


图 8 (网络版彩图)无过渡金属参与的 β -O-4模型化合物直接合成嘧啶衍生物

Figure 8 (Color online) Transition-metal-free synthesis of pyrimidine derivatives from β -O-4 model compounds.

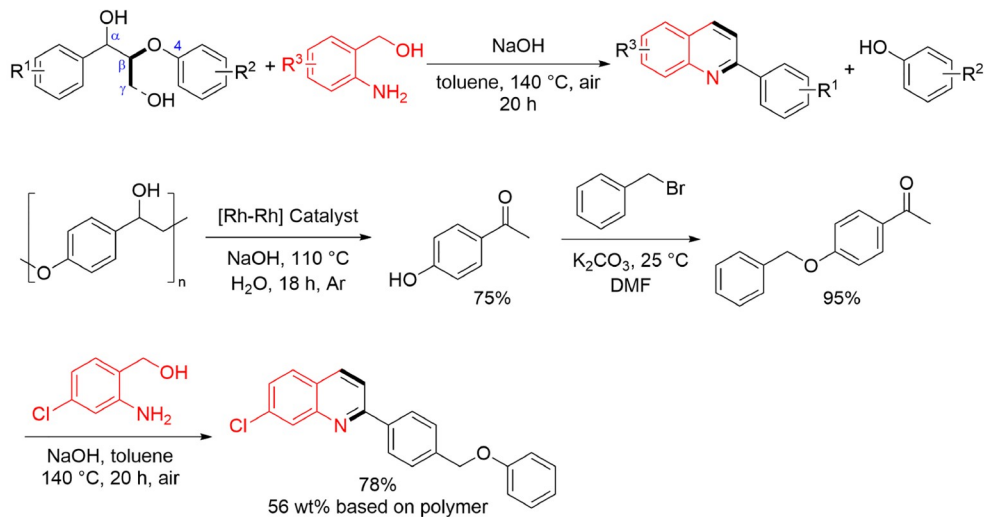
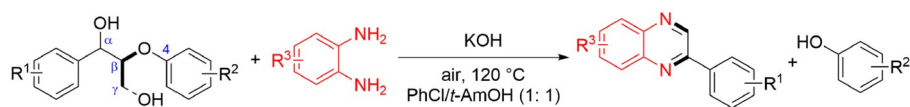


图 9 (网络版彩图)无过渡金属参与的 β -O-4模型化合物直接合成喹啉衍生物

Figure 9 (Color online) Transition-metal-free synthesis of quinoline derivatives from β -O-4 model compounds.



提出的反应机理

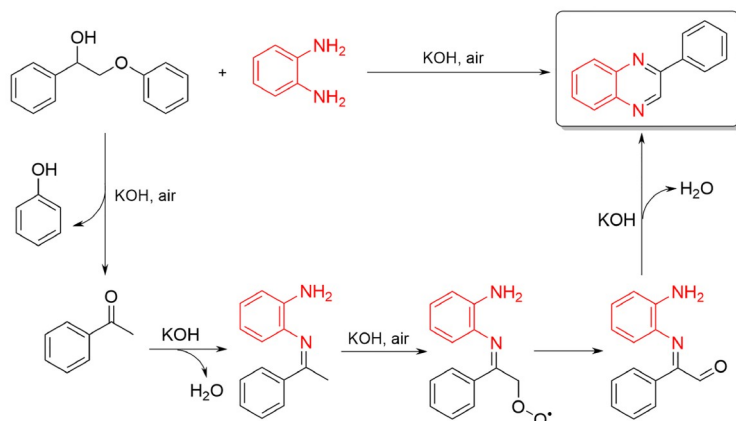


图 10 (网络版彩图)无过渡金属参与的 β -O-4模型化合物直接合成喹喔啉衍生物

Figure 10 (Color online) Transition-metal-free synthesis of quinoxaline derivatives from β -O-4 model compounds.

衍生物, 总单体收率高达67 wt%.

2019年, 北京大学焦宁课题组等^[45]利用叠氮化钠(NaN_3)实现了木质素 β -O-4或 β -1模型化合物中 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-C}_{\text{alkyl}}$ 键的切断和胺化, 合成得到芳香伯胺(图12). 反应机理实验证明, 在酸性条件下, 醇化合物经过质子化脱水生

成碳正离子中间体, 然后被叠氮负离子亲核进攻形成苄基叠氮化物中间体, 然后进行质子化. 随后, 氮气离去导致芳基从 C_{alkyl} 原子向N原子迁移, 形成亚胺中间体, 亚胺中间体水解得到目标产物苯胺和醛.

木质素中芳基醚键($\text{C}_{\text{aryl}}\text{-O}$)的选择性切断是一项

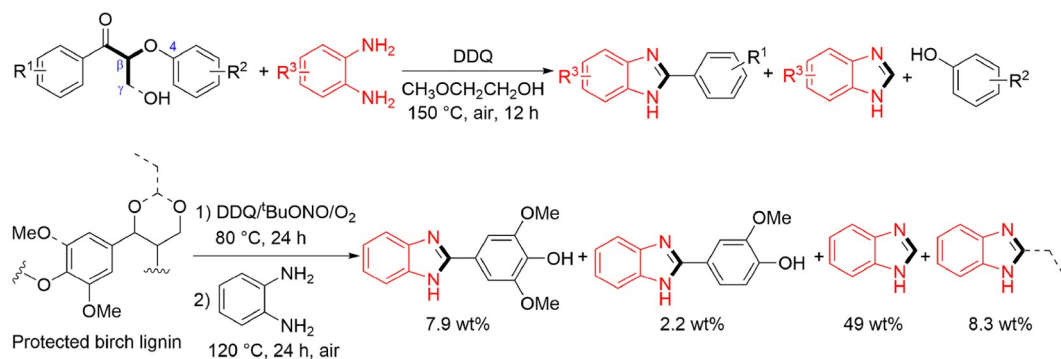
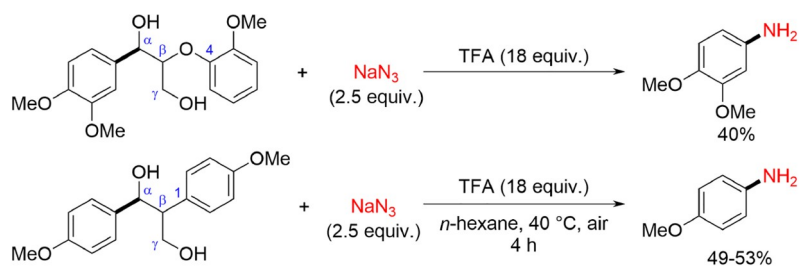


图 11 (网络版彩图)木质素及其模型化合物与邻苯二胺合成苯并咪唑衍生物

Figure 11 (Color online) Synthesis of benzimidazole derivatives from lignin and its model compounds.



提出的反应机理

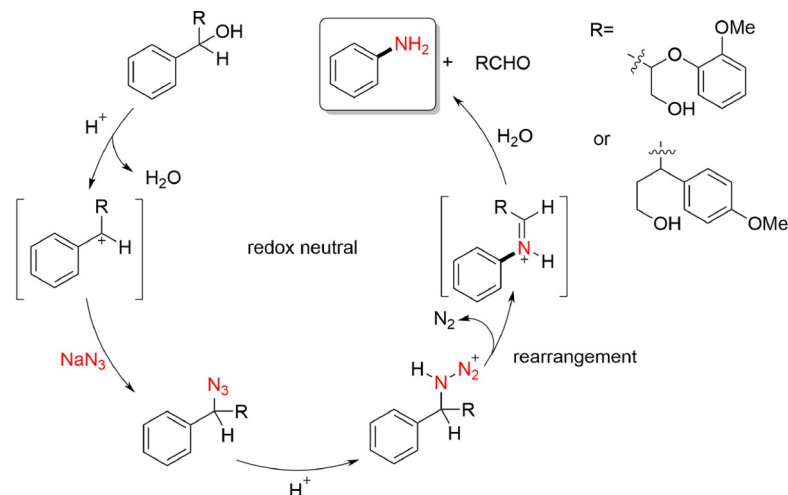


图 12 (网络版彩图) NaN_3 参与的木质素连接键的脱烷基化及胺化反应合成苯胺类化合物

Figure 12 (Color online) Dealkylation and amination of lignin linkages catalyzed by NaN_3 to synthesize aniline derivatives.

极具挑战性的工作,除了在严苛条件下进行的氢化反应外,很少有其他方法报道. 2017年,北卡罗来纳大学教堂山分校的Nicewicz课题组^[46]通过光诱导的吡啶催化的芳香亲核取代反应,与胺类在温和条件下实现了这一转化(图13). 可兼容的胺类包括咪唑、吡唑、苯并咪唑和铵/氨基甲酸铵. 当使用简单的芳基醚衍生物作为起始原料时,胺类会选择性地取代芳环上的甲氧基. 当使用木质素 β -O-4酮模型化合物作为反应底物时,将会选择性地发生 C_{α} -O键切断,而芳环上的三个甲氧基可以全部保留.

2020年,吉林大学张越涛等^[47]利用可见光诱导的 $CeCl_3$ 催化体系,在室温下实现了木质素的一步选择性 C_{α} - C_{β} 键裂解和胺化,转化为胍类和醛类化合物(图14). 此外,通过催化剂的重复利用实验,验证了该方法的实用性,经连续重复利用10次后,催化性能依然保持良好. 他们进一步将该方法应用于真实木质素的解聚,并获得了相应的 C_{α} - C_{β} 键的切断和胺化产物.

2018年,中国科学院大连化学物理研究所王峰课

题组^[48]报道了 NH_2OH 介导的木质素模型和预氧化木质素转化为异噁唑和芳香脘的方法. 异噁唑结构由 β -羟基酮与羟胺缩合而成. 金属催化剂 MgO 促进了氧化反应和分子内缩合,通过贝克曼重排或酸解反应获得芳香脘化合物(图15).

2022年,中国科学院大连化学物理研究所戴文团队^[49]发展了一种简单、高效的多相催化体系,该体系利用锰氧化物为多相催化剂、分子氧为氧化剂、氨气为胺源,在温和条件下实现了伯/仲醇、邻二醇等醇类化合物中 C_{α} - C_{β} 键的连续切断制备酰胺和脘类化合物,并通过改变反应环境,对酰胺和脘类产物的选择性进行调控. 此外,该方法实现了高效、高选择性木质素模型化合物到酰胺的转化,丰富了木质素的催化转化路线(图16).

木质素分子中特定基团的选择性利用为制备具有高选择性的化学物质提供了潜在的可能性,但这一策略尚未引起人们的关注. 2019年,韩布兴课题组^[50]提出了一种通过木质素中甲氧基与苯胺化合物选择性反

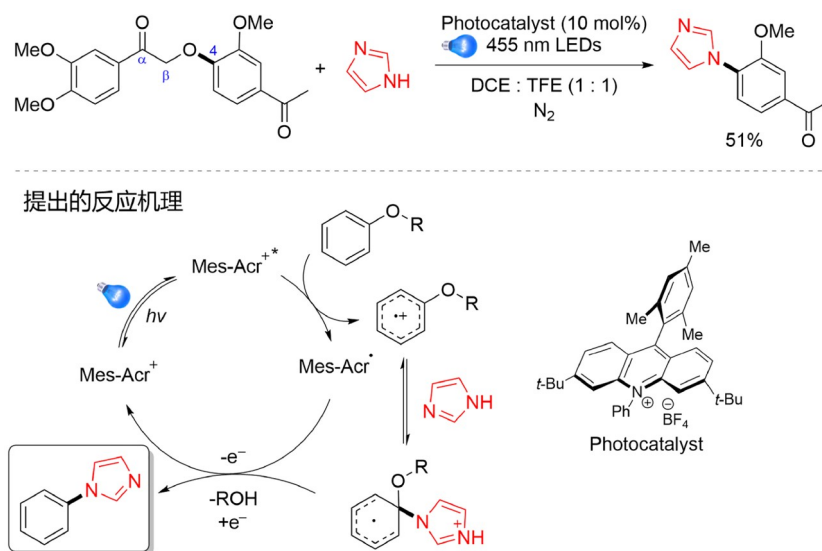


图13 (网络版彩图)有机光氧化还原催化芳醚亲核取代合成芳胺

Figure 13 (Color online) Nucleophilic substitution of aryl ethers catalyzed by organic photoredox catalysis to synthesize arylamines.

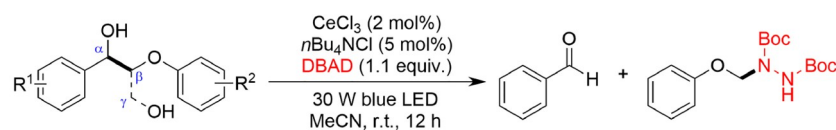


图14 (网络版彩图)基于 $CeCl_3$ 的光诱导木质素 C_{α} - C_{β} 键选择性切断及胺化

Figure 14 (Color online) Photo-induced $CeCl_3$ -promoted selective cleavage and amination of lignin C_{α} - C_{β} bonds.

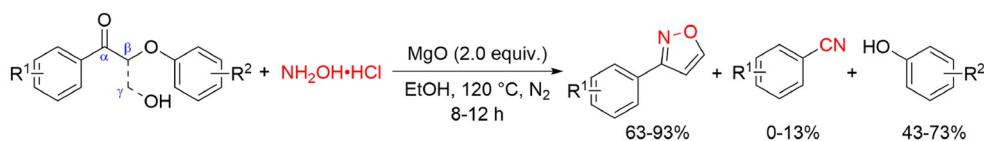


图 15 (网络版彩图)羟胺参与木质素及其模型化合物转化为含氮化合物

Figure 15 (Color online) Hydroxylamine-mediated conversion of lignin and its model compounds into nitrogen-containing compounds.

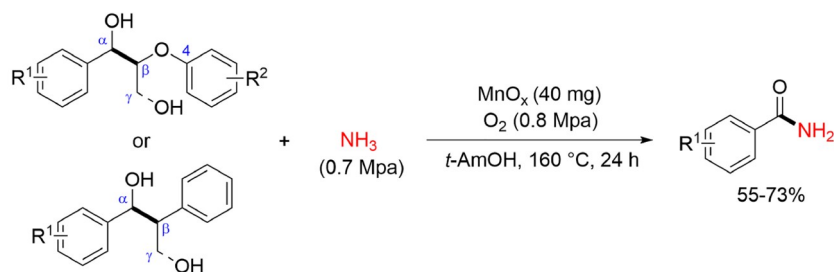


图 16 (网络版彩图)木质素 β -O-4或 β -1模型化合物与氨气合成芳香酰胺类化合物

Figure 16 (Color online) Synthesis of aromatic amides from lignin β -O-4 or β -1 model compounds with ammonia.

应制备甲基取代胺的方法。他们研究发现离子液体1-己基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐中的碘化锂能有效催化该反应, *N*-甲基化产物的选择性高达98%。此外, 在反应过程中木质素并未发生解聚, 反应后得到的富含羟基的木质素残留物可与碘化钾共同作为催化剂, 促进环氧丙烷与二氧化碳的环加成反应(图17)。

2024年, 中国科学院大连化学物理研究所李昌志课题组^[51]报道了一种在无过渡金属条件下, 通过一锅两步法从木质素 β -O-4模型化合物合成肉桂腈衍生物的方法(图18)。该方法首先选择性氧化 β -O-4模型化合物的 C_γ -OH位点, 将其氧化为醛基; 接着, 在强碱的作用下发生逆羟醛缩合反应促使 C_α - C_β 键断裂, 从而生成关键的芳香醛中间体。随后, 芳香醛中间体与腈类化合物经羟醛缩合反应进行偶联, 最终生成目标产物肉桂腈。利用该方法, 课题组从木质素 β -O-4模型化合物合成了3,4-二甲氧基肉桂腈和3,4-二甲氧基苯基-2-苯基丙烯腈, 该类化合物具有一定的抗菌或抗真菌活性, 显示出木质素在药物合成中的应用潜力。

2025年, 李昌志课题组^[52]开发了一种可持续的木质素转化方法, 利用无机物碳酸铵 $((NH_4)_2CO_3)$ 作为固体氮源, 从木质素 β -O-4氧化模型化合物合成苯甲腈类化合物(图19)。该方法以 $Cu(OAc)$ 为催化剂, 四丁基碘化铵(TBAI)为促进剂, 通过一锅串联反应实现了 C_α - C_β 键的断裂和原位 $C\equiv N$ 键的形成。他们从天然桦木

木质素出发, 通过两步法成功获得了高附加值的芳香腈类化合物, 为从可再生木质素原料制备芳香腈类化学品提供了一种新途径。

2023年, 中国科学院大连化学物理研究所的张涛和张波团队^[53]利用希夫碱钒基催化剂, 发展了解聚木质素 β -O-4模型化合物定向制备聚集诱导发光(AIE)分子的新路线(图20)。该反应通过切断带有 γ -OH的木质素 β -O-4模型化合物的C-O键, 高效制备了呋唑衍生物, 且底物普适性良好, 适用于含不同官能团的 β -O-4模型化合物及吡啶酮底物。结合对照实验与DFT计算, 他们阐明了反应路径及催化剂在木质素 C_β -O键断裂过程中的作用机制。在此基础上, 他们进一步研究了呋唑衍生物的光学性质, 发现呋唑基团具有优异的电子供体能力, 苯甲酰基则表现出了电子受体的行为。此外, 呋唑分子中形成的三角形A-D-A(受体-供体-受体)骨架结构, 使分子具有扭曲的分子内电荷转移特性, 从而赋予了其聚集诱导发光的性质。

2024年, 中国科学院大连化学物理研究所张波等^[54]通过一锅两步法, 成功从木质素 β -O-4模型化合物合成功能化的呋唑衍生物(图21)。他们利用 $CuCl \cdot 2HO$ 作为催化剂, 以木质素 β -O-4模型化合物、吡啶-3-甲醛和3-氯苯丙酮为原料, 通过[3+1+2]环化反应机制, 获得了产率高达90%的呋唑衍生物。该反应过程涉及

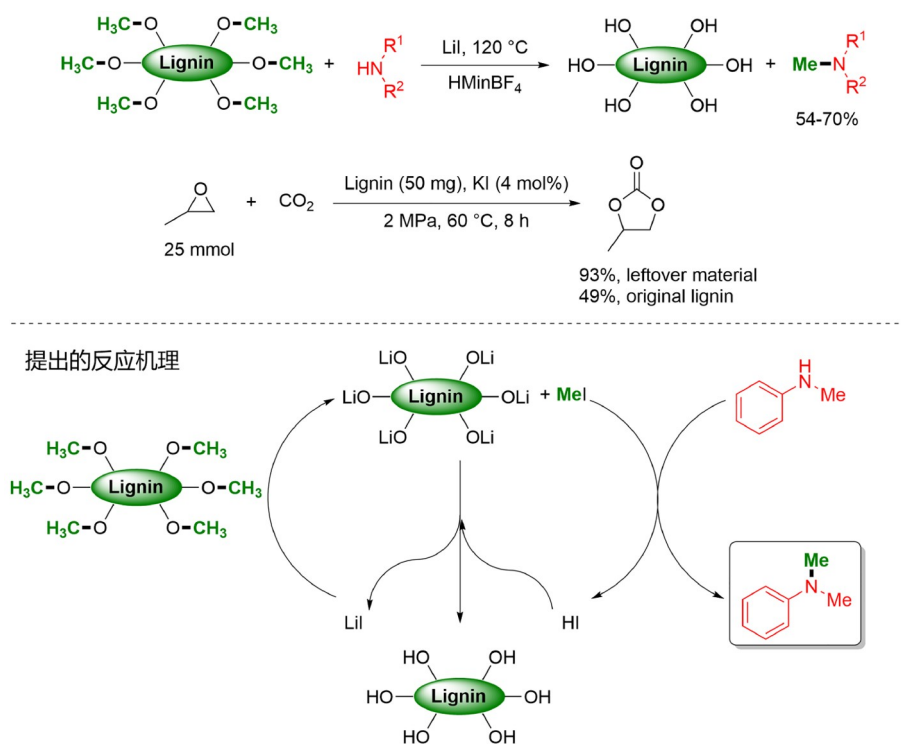


图 17 (网络版彩图)木质素作为甲基化试剂用于苯胺的N-甲基化反应

Figure 17 (Color online) Lignin as a methylating agent for the N-methylation reaction of aniline.

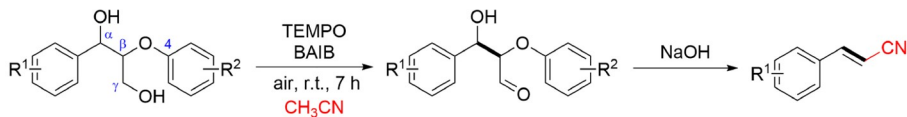


图 18 (网络版彩图)一锅法从木质素模型化合物制备肉桂腈衍生物

Figure 18 (Color online) One-pot production of cinnamionitrile derivatives from lignin model compounds.

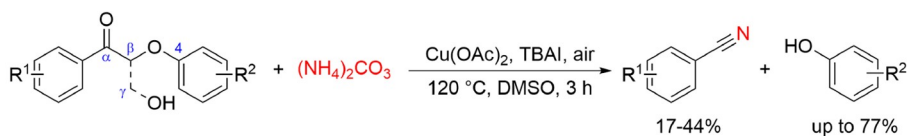


图 19 (网络版彩图)铜催化木质素模型化合物制备芳香腈

Figure 19 (Color online) Copper-catalyzed synthesis of aromatic nitriles from lignin model compounds.

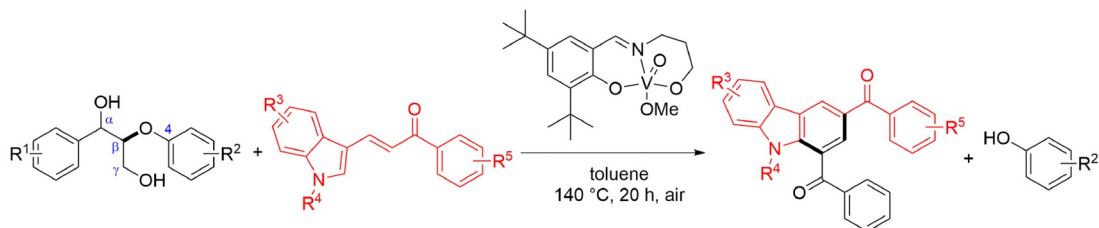


图 20 (网络版彩图)由木质素β-O-4模型化合物定向合成聚集诱导发光分子

Figure 20 (Color online) Synthesis of aggregation-induced emission molecules from lignin β-O-4 model compounds.

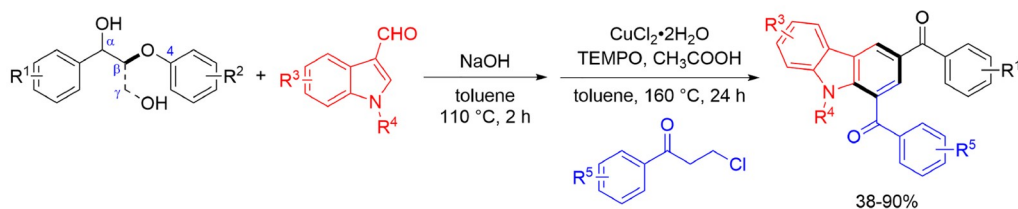


图 21 (网络版彩图)由木质素 β -O-4模型化合物合成功能化咔唑衍生物

Figure 21 (Color online) Synthesis of functionalized carbazole derivatives from lignin β -O-4 model compounds.

多步反应步骤, 包括选择性断裂 C_{β} -O键、羟醛缩合反应、 β -氯酮脱除氯化氢、Diels-Alder反应和脱氢芳构化反应. 值得一提的是, 所得咔唑衍生物表现出显著的扭曲分子内电荷转移-聚集诱导发光性质. 该方法为利用可再生木质素资源合成功能化咔唑提供了一条高效途径, 并为木质素资源在荧光材料领域的应用提供了新思路.

2.2 木质素连接键的切断并与含氧化合物的偶联反应

2016年, 中国科学院化学研究所刘志敏课题组^[55]报道了利用 $CuCl_2$ 作为催化剂, 在醇的存在下实现木质素 β -O-4氧化模型化合物的氧化反应. 在吡啶和三氟化硼乙醚的协同作用下, 模型化合物的 C_{β} -O和 C_{α} - C_{β} 键被切断, 并获得了烷基苯甲酸酯、烷氧基苯乙酮和酚类化合物(图22).

2017年, 王峰课题组^[56]报道了在醇类化合物存在条件下, 由 $Cu(OAc)_2$ 与 $BF_3 \cdot OEt_2$ 组成的催化体系能够有效催化 β -O-4和 β -1模型化合物中 C_{α} - C_{β} 键的切断, 并生成酯类和酚类化合物. 他们研究发现, C_{α} -H键的活化是 C_{α} - C_{β} 键切断的决速步骤, $BF_3 \cdot OEt_2$ 通过活化 C_{β} -H键促进了整个反应的进程(图23).

2022年, 韩布兴课题组等^[57]发展了一种木质素中甲氧基利用的方法. 该方法能够实现木质素中的甲氧基与羧酸选择性反应, 生成脂类化合物. 同时, 木质素中的碳与氧气反应, 主要生成一氧化碳, 这种一氧化碳可直接用作羰基化反应的原料. 该方法可适用于多种功能化的芳基和烷基羧酸的甲基化, 以生产有价值的化学品(图24). 机理研究表明, 该过程中发生了有序的C-C键和C-O键活化, 从而实现木质素的完全转化. 该工作成功地以克级规模合成了药物雷米普利(Ramipril), 为木质素转化为高附加值产品提供了新途径.

2.3 木质素连接键的切断并与含硫化合物的偶联反应

2021年, 张越涛课题组^[58]报道了利用路易斯酸三氯化铝($AlCl_3$)作为催化剂, 以乙硫醇($EtSH$)为亲核试剂, 实现了木质素 β -O-4氧化模型化合物中 C_{β} -O键的选择性切断, 并形成了新的C-S键, 从而获得了芳香二硫缩醛衍生物和酚类化合物(图25). 此外, 该反应体系可应用于预氧化的天然松木木质素的降解, 他们通过凝胶渗透色谱实验, 证明了反应后木质素的相对分子质量显著降低, 表明该方法对木质素具有一定的降解作用.

2.4 木质素连接键的切断并与含硼化合物的偶联反应

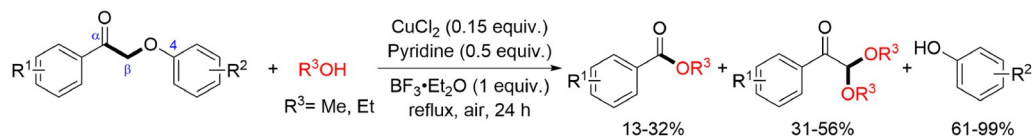
2022年, 洛桑联邦理工学院Dyson课题组^[59]报道了一种利用氧化交叉偶联反应从木质素中提取芳香族单体的高效方法, 该方法克服了氧化方法的局限性, 提供了高价值的特定化学品. 苯基硼酸与木质素的反应可将活性酚类中间体转化为稳定的二芳基醚产物, 产率接近理论最大值. 该方法抑制了木质素氧化解聚反应中常见的副反应, 将木质素直接转化为有价值的功能性二芳基醚, 这些二芳基醚是医药和天然产物合成中的关键中间体(图26).

3 其他反应

2013年, Grubbs课题组^[60]报道了在无过渡金属条件下, 使用硅烷对木质素二芳基醚模型化合物进行还原裂解生成硅基化产物. 通过三乙基硅烷和碱组成的反应体系, 可以选择性地切断木质素模型化合物中的C-O键(图27). 值得注意的是, 在一定的碱和温度条件

下, 邻位导向的C-H硅基化反应与C-O键切断反应形成竞争。在催化量的碱存在下, 观察到芳基醚的邻位

硅基化。在过量的碱存在下, 观察到更多的芳基醚C-O键切断产物。



提出的反应机理

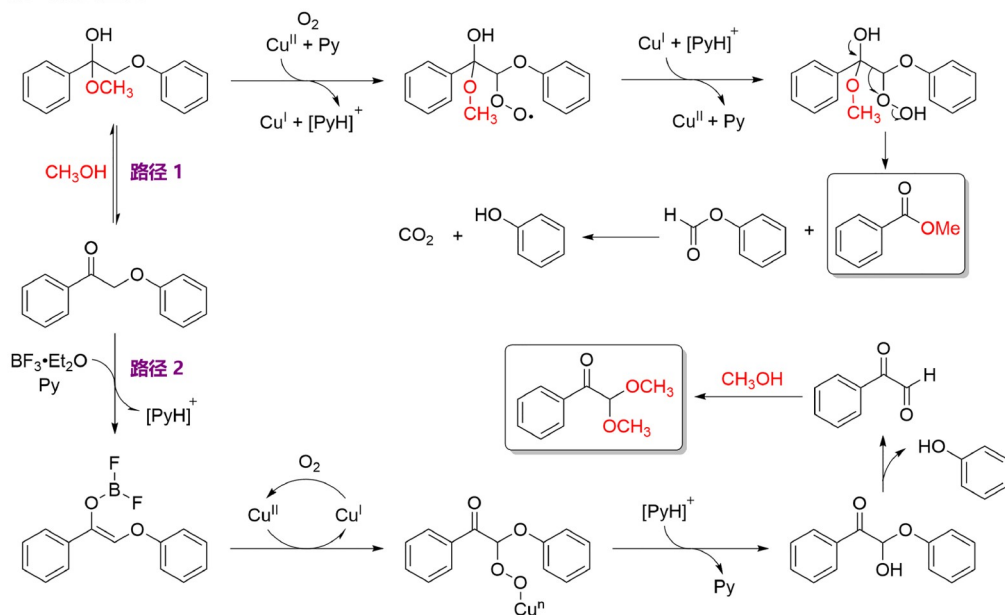


图 22 (网络版彩图)木质素β-O-4氧化模型化合物与醇的有氧氧化反应

Figure 22 (Color online) Aerobic oxidation of oxidized lignin β-O-4 model compounds with alcohols.

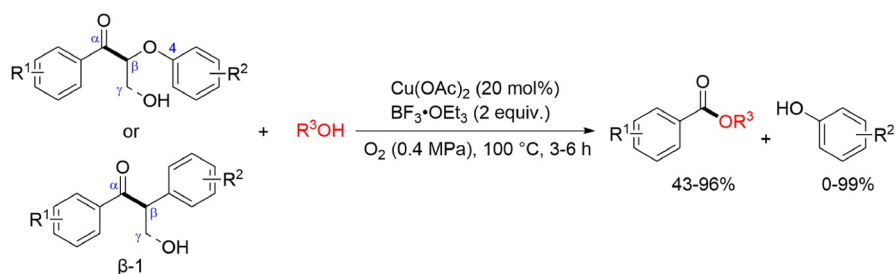


图 23 (网络版彩图)木质素模型化合物与醇的有氧氧化反应

Figure 23 (Color online) Aerobic oxidation of lignin model compounds with alcohols.

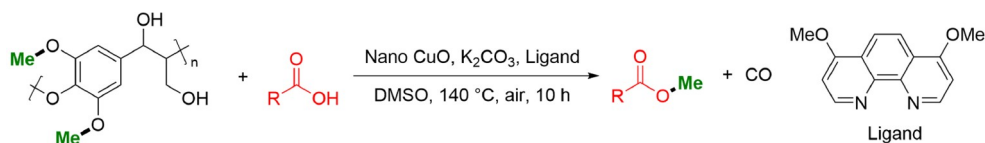


图 24 (网络版彩图)木质素中甲氧基与羧酸反应生成甲酯和一氧化碳

Figure 24 (Color online) Reaction of methoxy groups in lignin with carboxylic acids to form methyl esters and carbon monoxide.

2018年, Cantat课题组^[61]发展了基于铱的Brookhart催化剂和硅烷 R_3SiH 作为还原剂的催化体系, 对软木和硬木木质素进行催化还原降解(图28)。与他

们先前的工作 $B(C_6F_5)_3$ /硅烷体系相比^[62], 该体系表现出更高的稳定性和选择性, 能够实现对天然木质素的还原降解, 并获得了硅烷取代的芳香单体化合物。

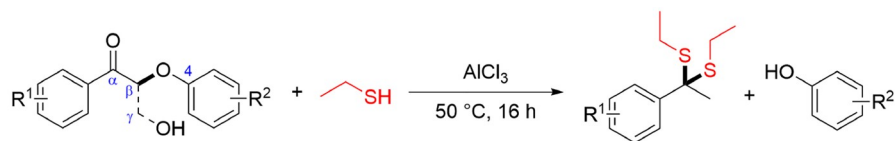


图 25 (网络版彩图) 路易斯酸/硫醇体系促进 β -O-4连接切断及C-S键形成

Figure 25 (Color online) Lewis acid/thiol promoted cleavage of β -O-4 linkages and formation of C-S bond.

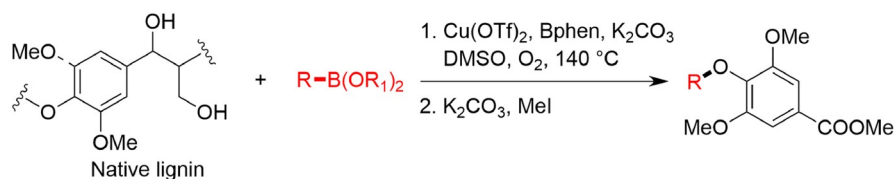


图 26 (网络版彩图) 通过氧化交叉偶联反应从木质素合成二芳基醚

Figure 26 (Color online) Oxidative cross-coupling reaction to synthesize diaryl ethers from lignin.

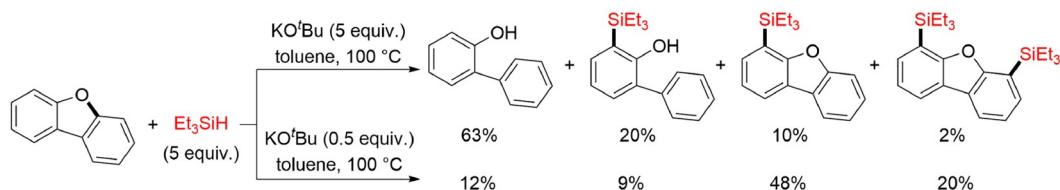


图 27 (网络版彩图) 硅烷还原裂解二芳基醚

Figure 27 (Color online) Reductive cleavage of diaryl ethers with silane.

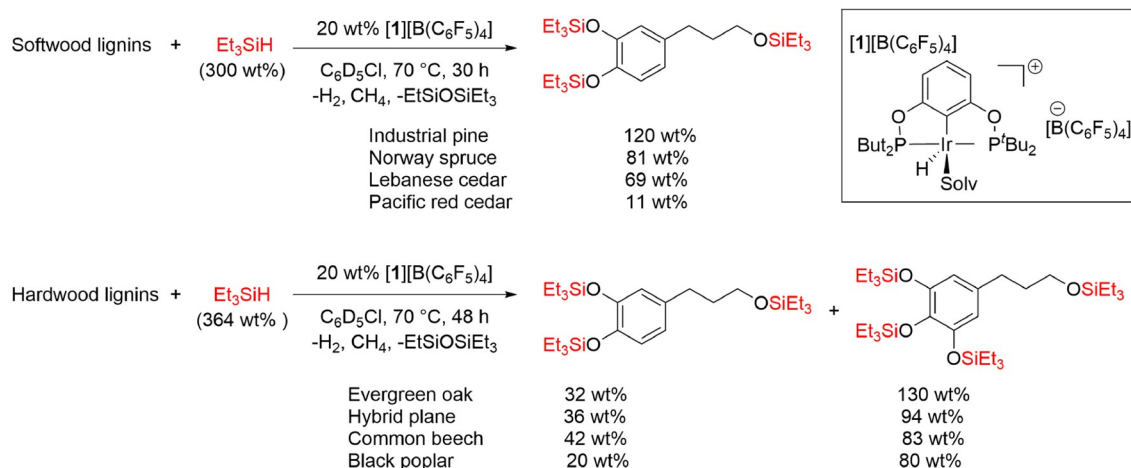


图 28 (网络版彩图) 硅烷对不同来源木质素的还原裂解

Figure 28 (Color online) Reductive cleavage of lignin from different sources using silane.

2018年, 张越涛课题组^[63]将三溴化硼(BBr_3)辅助亲核取代反应应用于木质素 β -O-4和 α -O-4模型化合物中, 以高效地切断不同类型的C-O键, 包括C-O $_{\alpha\text{-OH}}$ 、C $_{\beta}$ -O/C $_{\alpha}$ -O和C $_{\text{Me}}$ -O键(图29). 该方法无需预处理、催化剂或添加剂, 在室温下进行, 产率高达99%, 并且选择性地生成酚和芳香族烷基溴化物等有机合成试剂. 研究表明, 该方法在切断真实木质素中不同类型的C-O键时也表现出良好的活性. BBr_3 辅助方法主要采用 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应机制, 并且C-O键的切断活性顺序为C-O $_{\alpha\text{-OH}}$ > C $_{\beta}$ -O > C $_{\text{Me}}$ -O $\gg$ C-O $_{\gamma\text{-OH}}$. 通过该方法, 他们从天然木质素中成功获得了重要的有机合成试剂, 如芳香族烷基溴化物.

2017年, 韩布兴和刘会贞团队^[64]提出了选择性利用木质素分子中甲基基团的策略. 在120℃的反应温度下, 以离子液体为溶剂, RhCl_3/LiI 作为催化剂, 木质素与 $\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$ 发生反应, 生成了大量乙酸(图30). 他们以Kraft木质素为原料进行反应时, 乙酸收率高达87.5%; 以有机溶剂提取的木质素为原料时, 乙酸收率达到80.4%.

4 木质素降解产物的升级转化

基于切断/偶联的策略, 木质素及其模型化合物被降解为一系列含氮、含氧和含硫化合物. 这些降解产物不仅种类多样, 而且为后续的升级转化提供了技术优势. 我们简要总结了苯胺类、苄胺类、苯甲酰胺类、喹啉类、喹啉类、嘧啶类、苯并咪唑类以及芳香脂类等产物在制药、染料以及功能材料等多个领域的应用潜力, 它们展现出广阔的应用前景. 表1列出了主要的木质素及木质素模型化合物降解产物类型、升级产品及其应用.

5 总结与展望

综上所述, “切断/偶联”策略为从木质素中制取含氮(N)、氧(O)、硫(S)等高附加值化学品提供了一条极具潜力的途径. 该策略利用其他化合物的参与, 促进了木质素化学键的切断, 并有效捕获反应中间体, 从而合成了一系列多样化的高附加值化学品, 这与木质素“切断”策略形成了鲜明对比. 尽管目前基于简化模型化合物已经建立了一系列反应方法学, 但这些模型化合物往往与真实木质素在反应性能上存在显著差异. 直接以真实木质素为研究对象, 则因其结构复杂多变且溶解性差等问题, 给相关方法学的发展带来了巨大的挑战. 此外, 起始原料结构的确定以及产物的复杂混合物的表征使得木质素降解研究更加困难. 因此, 发展更具代表性的木质素模型底物, 遵循从易到难的程序, 探索木质素降解的规律, 阐明木质素降解的影响因素与机制在目前不失为一种非常有效的手段. 鉴于木质素由多种芳香单体和各类连接键构成, 我们建议合成一些高级模型化合物, 这些化合物应结合多种连接类型, 包含木质素中常见的多种官能团, 同时保持分子量在可控范围内, 足够复杂以充分模拟木质素的结构多样性^[82]. 这些新的木质素模型将在未来的木质素解聚研究中发挥重要作用, 有助于研究者们理解木质素的反应性. 同时, 我们也建议采用高级模型化合物为研究底物, 探究反应路径及中间体的形成机制, 然后将这一研究体系拓展至真实的木质素原料, 进一步筛选合适的反应条件, 探索木质素的有效降解和转化路径. 为了实现真实木质素原料的转化, 研究者们需要认识到真实木质素原料与模型化合物之间存在的显著差异. 真实木质素结构极为复杂, 不仅含有酚羟基、醇羟基、甲氧基、少量羰基等多种官能团, 而且其分子

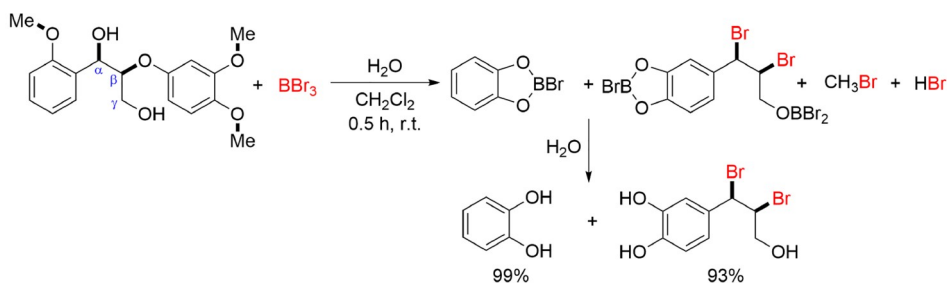
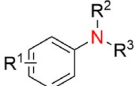
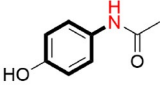
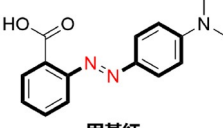
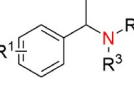
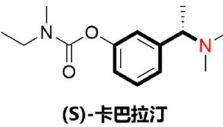
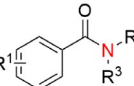
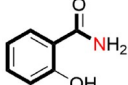
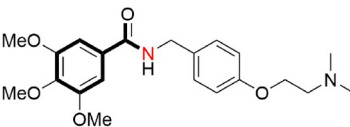
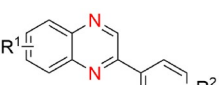
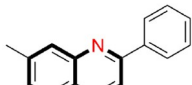
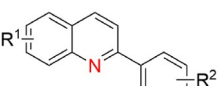
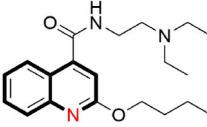
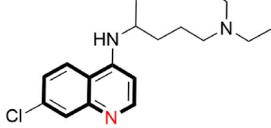


图29 (网络版彩图) BBr_3 辅助 β -O-4模型化合物中C-O键的切断

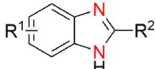
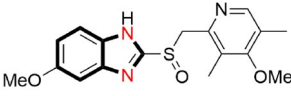
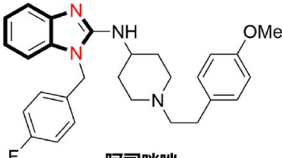
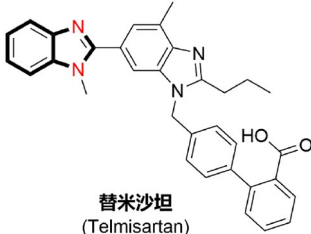
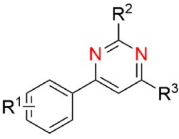
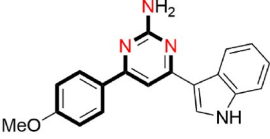
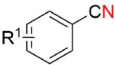
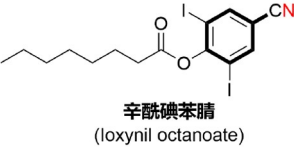
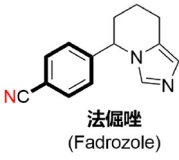
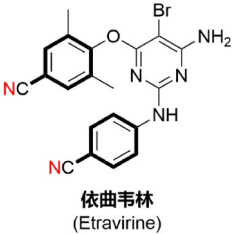
Figure 29 (Color online) BBr_3 assisted cleavage of C-O bonds in β -O-4 model compounds.

表 1 主要的木质素及木质素模型化合物降解产物类型、升级产品及其应用

Table 1 Types of degradation products and their applications from lignin and its model compounds

序号	降解产物类型	升级产品	升级产品的应用
1	 苯胺类	 对乙酰氨基酚 (Acetaminophen)	常用于缓解疼痛和发热症状 ^[65]
		 甲基红 (Methyl red)	一种偶氮染料, 在纺织和印刷等行业中都有广泛的应用 ^[66]
2	 苯胺类	 (S)-卡巴拉汀 (S)-Rivastigmine	治疗阿尔茨海默病的有效药物, 同时对于帕金森病 ^[67] 和路易体 ^[68] 痴呆也具有益处
3	 苯甲酰胺类	 水杨酰胺 (Salicylamide)	一种非甾体抗炎药, 被用作止痛和解热 ^[69]
		 曲美苄胺 (Trimethobenzamide)	用作止吐剂, 治疗由胃肠道紊乱、晕动病或服用其他治疗药物引起的恶心 ^[70]
4	 喹啉类	 AG-1259	一种选择性血小板衍生生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 ^[71]
5	 喹啉类	 地布卡因 (Cinchocaine)	一种局部麻醉药 ^[72]
		 氯喹 (Chloroquine)	一种抗疟疾药物 ^[72]

(续表1)

序号	降解产物类型	升级产品	升级产品的应用
6	 苯并咪唑类	 奥美拉唑 (Omeprazole)	一种有效的抑酸及抗溃疡的化学药物, 常用于治疗胃肠道疾病 ^[73]
		 阿司咪唑 (Astemizole)	一种治疗过敏性病症的特效药, 如过敏性鼻炎和过敏性结膜炎等症 ^[74]
		 替米沙坦 (Telmisartan)	一种治疗高血压病的特效药 ^[75]
7	 嘧啶类	 生物碱Meridianin衍生物	一类重要的海洋生物碱, 具有独特的生物活性, 如抗肿瘤活性 ^[76,77]
8	 芳香腈类	 辛酰碘苯腈 (ioxynil octanoate)	一种用作除草剂的农药 ^[78]
		 法屈唑 (Fadrozole)	一种乳腺癌治疗药物 ^[79]
		 依曲韦林 (Etravirine)	一种非核苷类逆转录酶抑制剂, 用于治疗人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)感染 ^[80]
			一种液晶材料 ^[81]

量分布广泛, 同时在常见溶剂中的溶解度较低。因此, 一种可行的方法是首先对真实木质素原料中的敏感基

团进行保护, 再进行降解转化; 也可以考虑使用替代溶剂, 以提高木质素的溶解度, 从而增加木质素转化的可

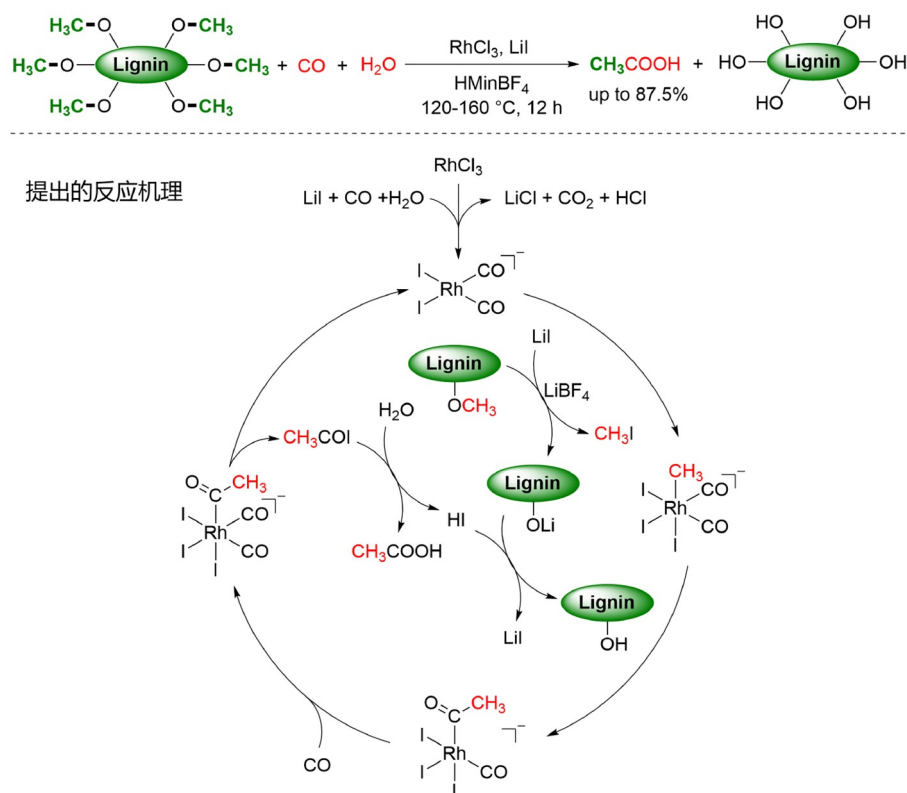


图 30 (网络版彩图)木质素中甲氧基的选择性利用以制备乙酸

Figure 30 (Color online) Selective utilization of methoxyl groups in lignin for synthesis of acetic acid.

能性. 此外, 由于木质素中的连接键会因植物种类和预处理方法的不同而存在很大差异, 这进一步增加了木质素转化的复杂性. 因此, 为了更全面地了解木质素的转化特性和优化反应条件, 应采用不同来源的木质素原料进行研究.

另一方面, 木质素降解所得的产物大多并非终端产物, 而是需要经过进一步的转化, 才能获得具有特定功能的化学品. 在本文的第4部分, 我们介绍了一些升级产品在制药、染料和功能材料等领域的重要应

用. 然而, 需要指出的是, 还需要开发将木质素降解产物升级转化为终端产物的实用催化体系和路线. 这些研究思路不仅有助于理解木质素解聚的复杂过程, 还能为改进木质素降解方法提供理论支撑. 从能量与能源的可持续发展的角度来考虑, 直接利用光源实现温和条件下木质素的降解既能实现可再生资源木质素的利用, 达到资源的可持续, 又能直接利用光能, 实现能源的可持续. 相信会有更多更优的切断与偶联方法被发展出来, 最终实现木质素的高值化利用.

参考文献

- Huber GW, Iborra S, Corma A. *Chem Rev*, 2006, 106: 4044–4098
- Ohlrogge J, Allen D, Berguson B, DellaPenna D, Shachar-Hill Y, Stymne S. *Science*, 2009, 324: 1019–1020
- Li C, Zhao X, Wang A, Huber GW, Zhang T. *Chem Rev*, 2015, 115: 11559–11624
- Zakzeski J, Bruijninx PCA, Jongerius AL, Weckhuysen BM. *Chem Rev*, 2010, 110: 3552–3599
- Gillet S, Aguedo M, Petitjean L, Morais ARC, da Costa Lopes AM, Łukasik RM, Anastas PT. *Green Chem*, 2017, 19: 4200–4233
- Jing Y, Dong L, Guo Y, Liu X, Wang Y. *ChemSusChem*, 2020, 13: 4181–4198
- Shuai L, Amiri MT, Questell-Santiago YM, Héroguel F, Li Y, Kim H, Meilan R, Chapple C, Ralph J, Luterbacher JS. *Science*, 2016, 354: 329–

- 8 Shao Y, Xia Q, Dong L, Liu X, Han X, Parker SF, Cheng Y, Daemen LL, Ramirez-Cuesta AJ, Yang S, Wang Y. *Nat Commun*, 2017, 8: 16104
- 9 Song Q, Wang F, Cai J, Wang Y, Zhang J, Yu W, Xu J. *Energy Environ Sci*, 2013, 6: 994
- 10 Behling R, Valange S, Chatel G. *Green Chem*, 2016, 18: 1839–1854
- 11 Cai Z, Long J, Li Y, Ye L, Yin B, France LJ, Dong J, Zheng L, He H, Liu S, Tsang SCE, Li X. *Chem*, 2019, 5: 2365–2377
- 12 Hanson SK, Baker RT. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 2037–2048
- 13 Subbotina E, Rukkijakan T, Marquez-Medina MD, Yu X, Johnsson M, Samec JSM. *Nat Chem*, 2021, 13: 1118–1125
- 14 Luo H, Weeda EP, Alherech M, Anson CW, Karlen SD, Cui Y, Foster CE, Stahl SS. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 15462–15470
- 15 Shen X, Zhang C, Han B, Wang F. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 1608–1628
- 16 Zhang J, Lu G, Cai C. *Green Chem*, 2017, 19: 4538–4543
- 17 Nichols JM, Bishop LM, Bergman RG, Ellman JA. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 12554–12555
- 18 Wang Y, Liu Y, He J, Zhang Y. *Sci Bull*, 2019, 64: 1658–1666
- 19 Liu Y, Li C, Miao W, Tang W, Xue D, Li C, Zhang B, Xiao J, Wang A, Zhang T, Wang C. *ACS Catal*, 2019, 9: 4441–4447
- 20 Liu Y, Li C, Miao W, Tang W, Xue D, Xiao J, Zhang T, Wang C. *Green Chem*, 2020, 22: 33–38
- 21 Mei X, Liu H, Wu H, Wu W, Zheng B, Liu Y, Zheng X, Wang Y, Han W, Han B. *Green Chem*, 2024, 26: 4544–4551
- 22 Froidevaux V, Negrell C, Caillol S, Pascault JP, Boutevin B. *Chem Rev*, 2016, 116: 14181–14224
- 23 Ruiz-Castillo P, Buchwald SL. *Chem Rev*, 2016, 116: 12564–12649
- 24 Irrgang T, Kempe R. *Chem Rev*, 2019, 119: 2524–2549
- 25 Song S, Fung Kin Yuen V, Di L, Sun Q, Zhou K, Yan N. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 19846–19850
- 26 Pelckmans M, Renders T, Van de Vyver S, Sels BF. *Green Chem*, 2017, 19: 5303–5331
- 27 Kim S, Chmely SC, Nimlos MR, Bomble YJ, Foust TD, Paton RS, Beckham GT. *J Phys Chem Lett*, 2011, 2: 2846–2852
- 28 Zhang J, Liu Y, Chiba S, Loh TP. *Chem Commun*, 2013, 49: 11439
- 29 Liu X, Zhang H, Wu C, Liu Z, Chen Y, Yu B, Liu Z. *New J Chem*, 2018, 42: 1223–1227
- 30 Li H, Liu M, Liu H, Luo N, Zhang C, Wang F. *ChemSusChem*, 2020, 13: 4660–4665
- 31 Liu X, Wang L, Zhai L, Wu C, Xu H. *Green Chem*, 2022, 24: 4395–4398
- 32 Zeng H, Cao D, Qiu Z, Li C. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 3752–3757
- 33 Qiu Z, Zeng H, Li CJ. *Acc Chem Res*, 2020, 53: 2395–2413
- 34 Lang Y, Li CJ, Zeng H. *Synlett*, 2020, doi: 10.1055/s-0040-1705901
- 35 Wang Z, Zeng H, Li CJ. *Org Lett*, 2019, 21: 2302–2306
- 36 Cao D, Yu J, Zeng H, Li CJ. *J Agric Food Chem*, 2020, 68: 13200–13205
- 37 Yu J, Li C, Zeng H. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 4043–4048
- 38 Cao D, Zeng H, Li CJ. *ACS Catal*, 2018, 8: 8873–8878
- 39 Zhang B, Guo T, Liu Y, Kühn FE, Wang C, Zhao ZK, Xiao J, Li C, Zhang T. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 20666–20671
- 40 Jia L, Li CJ, Zeng H. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 1519–1523
- 41 Zhang B, Guo T, Li Z, Kühn FE, Lei M, Zhao ZK, Xiao J, Zhang J, Xu D, Zhang T, Li C. *Nat Commun*, 2022, 13: 3365
- 42 Ding Y, Guo T, Li Z, Zhang B, Kühn FE, Liu C, Zhang J, Xu D, Lei M, Zhang T, Li C. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202206284
- 43 Liu Y, Luo Q, Qiang Q, Wang H, Ding Y, Wang C, Xiao J, Li C, Zhang T. *ChemSusChem*, 2022, 15: e202201401
- 44 Guo T, Liu T, He J, Zhang Y. *Eur J Org Chem*, 2022, 2022(2): e202101152
- 45 Liu J, Qiu X, Huang X, Luo X, Zhang C, Wei J, Pan J, Liang Y, Zhu Y, Qin Q, Song S, Jiao N. *Nat Chem*, 2019, 11: 71–77
- 46 Tay NES, Nicewicz DA. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 16100–16104
- 47 Wang Y, He J, Zhang Y. *CCS Chem*, 2020, 2: 107–117
- 48 Li H, Wang M, Liu H, Luo N, Lu J, Zhang C, Wang F. *ACS Sustain Chem Eng*, 2018, 6: 3748–3753
- 49 He P, Chen B, Huang L, Liu X, Qin J, Zhang Z, Dai W. *Chem*, 2022, 8: 1906–1927
- 50 Mei Q, Shen X, Liu H, Liu H, Xiang J, Han B. *Chem Sci*, 2019, 10: 1082–1088
- 51 Qiang Q, Luo Q, Wang H, Tian S, Su W, He H, Yang H, Li C, Zhang T. *J Org Chem*, 2024, 89: 18424–18435
- 52 Luo Q, Tian S, Qiang Q, song F, Su W, He H, An Q, Li C. *J Environ Sci*, 2025, 151: 505–515

- 53 Guo T, Lin Y, Pan D, Zhang X, Zhu W, Cai XM, Huang G, Wang H, Xu D, Kühn FE, Zhang B, Zhang T. *Nat Commun*, 2023, 14: 6076
- 54 Ji J, Ding C, Li S, Guo T, Reinhold JS, Meng S, Zhu W, Ji X, Cai XM, Zhang B. *Green Chem*, 2024, 26: 3479–3487
- 55 Liu X, Xu H, Ma Z, Zhang H, Wu C, Liu Z. *RSC Adv*, 2016, 6: 27126–27129
- 56 Wang M, Li LH, Lu JM, Li HJ, Zhang XC, Liu HF, Luo NC, Wang F. *Green Chem*, 2017, 19: 702–706
- 57 Liu M, Han B, Dyson PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202209093
- 58 Du Y, Xu H, He J, Zhang Y. *J Mol Sci*, 2021, 37: 162–168 (in Chinese) [杜艺曼, 许海, 何江华, 张越涛. 分子科学学报, 2021, 37: 162–168]
- 59 Liu M, Dyson PJ. *Nat Commun*, 2023, 14: 2830
- 60 Fedorov A, Toutov AA, Swisher NA, Grubbs RH. *Chem Sci*, 2013, 4: 1640
- 61 Monsigny L, Feghali E, Berthet JC, Cantat T. *Green Chem*, 2018, 20: 1981–1986
- 62 Feghali E, Carrot G, Thuéry P, Genre C, Cantat T. *Energy Environ Sci*, 2015, 8: 2734–2743
- 63 Li X, He J, Zhang Y. *J Org Chem*, 2018, 83: 11019–11027
- 64 Mei Q, Liu H, Shen X, Meng Q, Liu H, Xiang J, Han B. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 14868–14872
- 65 Meredith TJ, Goulding R. *Postgraduate Med J*, 1980, 56: 459–473
- 66 Takkar S, Tyagi B, Kumar N, Kumari T, Iqbal K, Varma A, Thakur IS, Mishra A. *Environ Tech Innovation*, 2022, 26: 102348
- 67 Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. *Movement Disord*, 2001, 16: 1171–1174
- 68 McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. *Lancet*, 2000, 356: 2031–2036
- 69 Guedes KMM, Borges RS, Fontes-Júnior EA, Silva ASB, Fernandes LMP, Cartágenes SC, Pinto ACG, Silva ML, Queiroz LMD, Vieira JLF, Sousa PJC, Maia CSF. *Inflammation*, 2018, 41: 1349–1360
- 70 Sheiner B. *Can Med Assoc J*, 1960, 83: 1377–1378
- 71 Iwamoto H, Nakamuta M, Tada S, Sugimoto R, Enjoji M, Nawata H. *J Lab Clin Med*, 2000, 135: 406–412
- 72 Kaur R, Kumar K. *Eur J Med Chem*, 2021, 215: 113220
- 73 Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. *Gut*, 1983, 24: 270–276
- 74 Wihl J, Petersen B, Petersen L, Gundersen G, Bresson K, Mygind N. *J Allergy Clin Immunol*, 1985, 75: 720–727
- 75 Battershill AJ, Scott LJ. *Drugs*, 2006, 66: 51–83
- 76 Radwan MAA, El-Sherbiny M. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15: 1206–1211
- 77 Yu H, Yu Z. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 2929–2933
- 78 Hu JY, Dong BZ, Zhen ZH. *J Environ Sci Health Part B*, 2012, 47: 385–389
- 79 Miller AA, Lipton A, Henderson IC, Navari R, Mulagha MT, Cooper J. *Cancer*, 1996, 78: 789–793
- 80 Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, De Smedt G, Hoetelmans RMW. *Clin Pharmacokinetics*, 2009, 48: 561–574
- 81 Dangombe MS, Oladepo SA. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2024, 312: 124067
- 82 Lahive CW, Deuss PJ, Lancefield CS, Sun Z, Cordes DB, Young CM, Tran F, Slawin AMZ, de Vries JG, Kamer PCJ, Westwood NJ, Barta K. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 8900–8911

Cleavage/cross-coupling strategy for lignin valorization

Le Jia^{1,2}, Huiying Zeng^{1*}

¹ State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

² College of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, China

*Corresponding author (email: zenghy@lzu.edu.cn)

Abstract: Lignin is the most abundant renewable aromatic resource in nature. The degradation of lignin into small organic molecules to replace fossil-derived compounds is crucial for sustainable resource development. Current strategies primarily focus on directly cleaving C–O/C–C bonds in lignin to obtain oxygen-containing compounds and hydrocarbons; however, these methods typically produce relatively simple products. Future lignin biorefineries will require a diverse range of fine chemicals to enrich the variety of lignin degradation products and enhance their added value. In this context, the cleavage/cross-coupling strategy provides a novel approach for converting lignin into high-value chemicals. This review summarizes recent advances in the application of cleavage/coupling strategies for the degradation of lignin and its model compounds. This strategy cleaves lignin linkages while coupling with other compounds (*e.g.*, nitrogen-containing, oxygen-containing, sulfur-containing compounds), generating a wide variety of high-value chemicals, such as amines, amides, arylamines, nitriles, nitrogen-containing heterocycles, esters, ethers, thioethers, and silicon-containing compounds. Additionally, the degradation of lignin and its model compounds into different types of fine chemicals is briefly summarized. Finally, the challenges faced in current lignin cleavage/cross-coupling reactions for future development are discussed.

Keywords: lignin, cleavage/cross-coupling strategy, valorization

doi: [10.1360/SSC-2024-0281](https://doi.org/10.1360/SSC-2024-0281)