

酚类化合物甲酰化反应研究进展

邱世林¹, 谭成¹, 王圆媛¹, 吴同², 薛智^{1*}

¹阿坝师范学院资源与环境学院, 四川 阿坝

²宜宾学院过程分析与控制四川省高校重点实验室, 四川 宜宾

收稿日期: 2026年6月3日; 录用日期: 2026年6月24日; 发布日期: 2026年7月6日

摘要

酚类化合物的甲酰化反应是构建芳香醛骨架的重要有机转化, 所得产物水杨醛及其衍生物在药物、天然产物、功能材料和配体合成中作为关键中间体具有广泛应用。本文系统总结酚类甲酰化反应的研究进展, 从经典方法如Reimer-Tiemann反应、Vilsmeier-Haack反应、Duff反应、Casnati-Skattebol反应出发, 详细讨论各方法的特点、适用范围及局限性。在此基础上, 重点介绍近年来发展的新型催化体系, 包括金属催化、有机催化、非均相催化及光/电催化等绿色合成策略。此外, 探讨甲酰化反应的区域选择性控制机制及其在复杂天然产物全合成中的应用, 并对酚类甲酰化反应的未来发展方向进行展望。

关键词

酚, 甲酰化, 水杨醛, 区域选择性, 绿色合成, 天然产物全合成

Research Progress on Formylation Reactions of Phenolic Compounds

Shilin Qiu¹, Cheng Tan¹, Yuanyuan Wang¹, Tong Wu², Zhi Xue^{1*}

¹College of Resources and Environment, Aba Teachers University, Aba Sichuan

²Key Laboratory of Process Analysis and Control, Sichuan Provincial Universities, Yibin University, Yibin Sichuan

Received: June 3, 2026; accepted: June 24, 2026; published: July 6, 2026

Abstract

The formylation reaction of phenolic compounds is an important organic transformation of aromatic aldehyde skeleton, and the resulting products salicylaldehyde and its derivatives are widely used as key intermediates in the synthesis of drugs, natural products, functional materials and ligands. This paper systematically summarizes the research progress of phenolic formylation reactions,

*通讯作者。

文章引用: 邱世林, 谭成, 王圆媛, 吴同, 薛智. 酚类化合物甲酰化反应研究进展[J]. 材料化学前沿, 2026, 14(3): 220-229. DOI: 10.12677/amc.2026.143023

starting from classical methods such as Reimer-Tiemann reaction, Vilsmeier-Haack reaction, Duff reaction, and Casnati-Skattebol reaction, and discusses the characteristics, scope of application and limitations of each method in detail. On this basis, the new catalytic systems developed in recent years are introduced, including green synthesis strategies such as metal catalysis, organic catalysis, heterogeneous catalysis and photo/electrocatalysis. In addition, the regioselective control mechanism of formylation reaction and its application in the total synthesis of complex natural products are discussed, and the future development direction of phenolic formylation reaction is prospected.

Keywords

Phenol, Formylation, Salicylaldehyde, Regional Selectivity, Green Synthesis, Natural Products Are Fully Synthesized

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

酚类化合物是一类广泛存在于自然界和化学品中的结构单元，其官能化修饰一直是有机合成化学的核心研究领域之一。在酚的诸多官能化反应中，甲酰化反应因其产物水杨醛(邻羟基苯甲醛)及其衍生物在医药、农药、香料、功能材料和配位化学中的广泛应用而备受关注。水杨醛骨架不仅是许多天然产物的核心结构，也是合成杂环化合物、席夫碱配体及药物分子的重要前体[1]-[3]。

酚的甲酰化反应面临的主要挑战在于如何实现高效、高区域选择性地引入甲酰基。由于羟基的强供电子效应，酚类化合物通常具有较高的反应活性，但同时也易发生过度反应或多取代产物生成。传统的甲酰化方法如 Reimer-Tiemann 反应(氯仿/碱)、Vilsmeier-Haack 反应(POCl_3/DMF)、Duff 反应(六亚甲基四胺/酸)和 Casnati-Skattebol 反应($\text{MgCl}_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{多聚甲醛}$)等各有优劣，但在原子经济性、环境友好性或底物普适性方面仍存在改进空间[4][5]。近年来，随着绿色化学理念的深入和催化技术的发展，研究者们开发了众多新型酚类甲酰化方法。这些方法涵盖了金属催化(Pd、Ru、Cu 等)、有机催化、非均相催化(磁性纳米颗粒、多孔有机聚合物等)、光催化和电催化等，在提高反应效率、改善区域选择性和实现温和条件等方面取得了显著进展[6][7]。本综述旨在系统总结酚类甲酰化反应的研究进展。首先介绍经典的甲酰化方法及其机理，然后详细阐述近年来发展的新型催化体系，探讨反应区域选择性的控制策略，并列举其在天然产物和药物分子合成中的应用实例，最后对该领域的未来发展方向进行展望。

2. 经典甲酰化方法

Reimer-Tiemann 反应于 1876 年报道，是酚类邻位甲酰化的经典方法。反应机理涉及氯仿在强碱作用下生成二氯卡宾($:\text{CCl}_2$)，后者与酚氧负离子发生亲电加成，经环丙烷中间体重排及水解生成水杨醛[8]。该反应的优势在于操作简单、原料廉价，且主要生成邻位取代产物。然而，其局限性也十分明显：产率普遍偏低(通常为 20%~60%)，反应条件苛刻(需要强碱和加热)，且对取代酚的适用性有限，电子云密度较低的酚类反应效果较差[4][5]。张成路等[9]利用改良的 Reimer-Tiemann 反应，以 2-萘酚、对苯二酚和 8-羟基喹啉为原料合成了多种药物活性中间体，并对反应机理进行了探讨。郭磊[10]系统研究了 Reimer-Tiemann 反应在愈创木酚甲酰化中的应用，发现香兰素和邻位香兰素的总得率可达 79%，其中邻位香兰素与香兰素的量之比约为 0.27。

Duff 反应以六亚甲基四胺(HMTA)为甲酰化试剂,在酸性条件下(通常为三氟乙酸或乙酸)与酚类化合物反应,选择性生成邻位甲酰化产物[11]。该反应的优点在于操作简便、试剂廉价、无需使用金属催化剂,且对多羟基酚类化合物有较好的适用性。Skonieczny 等[12]报道了一种通用的 Duff 甲酰化方法,适用于多种芳香和杂环酚类,在多取代酚中可获得二醛产物。Saha 等[13]一种机械化学 Duff 反应,在无溶剂条件下使用 HMTA 和少量 H_2SO_4 在硅胶介质中研磨,实现了电子富集芳烃的单甲酰化和二甲酰化,该方法避免了有毒的三氟乙酸,具有绿色、高效的特点。郭磊[9]的研究表明, Duff 反应在愈创木酚甲酰化中的总产率可达 51%, 香兰素与邻位香兰素的量之比约为 0.4。Ghoderao 等[14]报道了 HMTA-硫酸化聚硼酸催化剂用于酚类 Duff 甲酰化反应,进一步拓展了该方法的适用范围。

苯酚的甲酰化反应是本科有机化学实验教学中的经典实验之一,传统上主要采用 Reimer-Tiemann 反应或 Duff 反应实现。如图 1 所示,该反应在特定条件下将甲酰基引入苯酚的芳环体系。然而,经典方法在反应产率和区域选择性方面均存在显著的局限性,仍有较大的优化与改进空间。

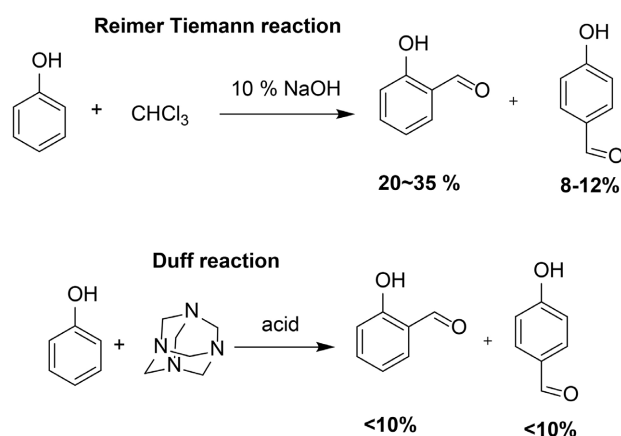


Figure 1. Classical synthesis route of phenolcarboxylation in undergraduate teaching experiments
图 1. 本科教学实验中苯酚甲酰化的经典合成路线

Vilsmeier-Haack 反应使用 $POCl_3$ 和 DMF 原位生成 Vilsmeier 试剂(氯甲亚胺盐),然后与活化的芳香化合物反应生成芳香醛[15]。对于酚类化合物,该反应主要在羟基的对位引入甲酰基,但当对位被占据时,邻位也可能发生反应。沈倩等[16],系统介绍了酚类化合物的 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应,指出间(N,N-二乙基)氨基苯酚在该反应中可在羟基邻位引入醛基生成 4-(N,N-二乙基)氨基-2-羟基苯甲醛,但存在 DMF 回收困难和含磷废水处理问题,因此需要改进工艺以达到清洁生产的目的。Vilsmeier-Haack 反应的优点是产率较高、反应条件相对温和,但使用 $POCl_3$ 等含磷试剂带来环境负担,且区域选择性通常受羟基导向效应控制。

Casnati-Skattebol 反应由 Skattebol 团队系统发展,该反应使用氯化镁($MgCl_2$)和三乙胺(Et_3N)作为碱体系,与多聚甲醛共同作用,将酚高效、高选择性地转化为水杨醛[17]。该反应的高邻位选择性源于 Mg^{2+} 与酚羟基的配位导向作用(图 2),其一般机理如图 2 所示。首先,酚类底物在 $MgCl_2$ 和三乙胺作用下脱质子,生成酚镁盐中间体, Mg^{2+} 同时与酚氧负离子和羰基氧原子配位,形成稳定的六元环螯合结构。这一配位作用不仅活化了酚环,更关键的是将 Mg^{2+} 锚定在酚羟基邻位附近,为后续甲酰化提供了空间导向。随后,多聚甲醛解聚生成的甲醛单体被 Mg^{2+} Lewis 酸性中心活化,增强了羰基碳的亲电性。由于 Mg^{2+} 的螯合固定效应,甲醛只能在酚羟基邻位发生区域选择性亲电进攻,形成邻羟甲基化中间体。该中间体在反应体系中原位氧化,最终生成邻位甲酰化产物——水杨醛衍生物,同时释放 Mg^{2+} 完成催化循环。综上, Mg^{2+} 的配位螯合作用是实现该反应高邻位选择性的核心驱动力。

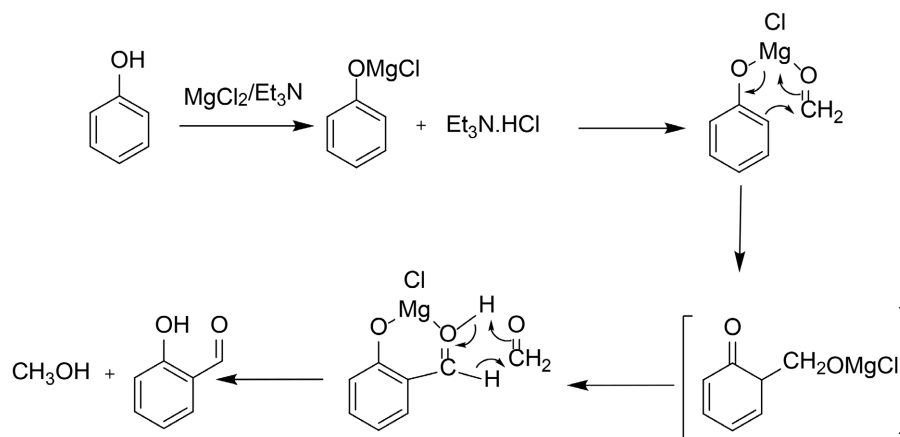


Figure 2. General mechanistic scheme of the Casnati-Skattebol reaction
图 2. Casnati-Skattebol 反应的一般机理图

该方法的特点是反应条件温和(通常在回流 THF 中进行)、产率高、区域选择性好,且适用于多种取代酚。其突出优势在于反应条件温和、产率高、区域选择性好,且适用于多种取代酚[18][19]。Akselsen 等[20]将 Casnati-Skattebol 反应应用于氧代酚的邻位甲酰化,除一种底物外,均以高产率获得单一区域异构体。该方法还被广泛应用于复杂天然产物的合成,如维生素 E 系列化合物的甲酰化和雌激素的 2-位甲酰化[21][22]。曾竞等[23]采用微波促进的 Casnati-Skattebol 反应,以 4-氯苯酚为原料,在 THF 溶剂中,使用 $\text{MgCl}_2/\text{Et}_3\text{N}$ (2.5 eq) 为催化剂,在 400 W 微波辐射下反应 5 分钟,5-氯-2-羟基苯甲醛产率可达 85%,并适用于多种取代酚(产率 78%~90%)。微波辅助显著缩短了反应时间,提高了合成效率。表 1 对酚类化合物代表性甲酰化方法进行了对比。

Table 1. Comparison of representative formylation methods for phenolic compounds
表 1. 酚类化合物代表性甲酰化方法的对比

方法	甲酰化试剂	机理特点	选择性	环境友好度	典型产率
Reimer-Tiemann	$\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$	二氯卡宾	邻位	差	20%~60% [9]
Vilsmeier-Haack	DMF/POCl_3	亚胺正离子	对位	较差	较高[16]
Duff	HMTA/酸	亚胺离子	邻位	中	42%~58% [12]
Casnati-Skattebol	$(\text{CH}_2\text{O})_n/\text{MgCl}_2$	Mg 配位介导	邻位	较好	高[18]
乙酸铵催化	$(\text{CH}_2\text{O})_n/\text{NH}_4\text{OAc}$	弱酸缓冲	邻位	好	42%~86% [24]

注: 环境友好度综合评估试剂毒性、金属使用、废弃物排放等因素; 典型产率范围综合自文献报道。

由表 1 可见,上述甲酰化方法在区域选择性、环境友好性及底物适应性方面呈现显著差异。在选择性控制机制上, Reimer-Tiemann 反应依赖二氯卡宾的亲电性, Duff 反应受氢键介导的环己二烯酮中间体调控, Casnati-Skattebol 反应则通过 Mg^{2+} 与酚羟基的配位作用将甲酰化锁定于邻位,而 Vilsmeier-Haack 反应在酚类底物中主要导向对位取代;值得关注的是,近期报道的生物催化 CsATase 实现了高转化率(99%)的间位甲酰化,突破了传统化学方法的区域选择性边界。从环境友好性审视,各方法呈现出由强碱/有毒氯仿(R-T)、含磷试剂(Vilsmeier-Haack)向无金属催化(乙酸铵体系)乃至纯水相生物催化(CsATase)的绿色进阶趋势。在底物适用范围方面,乙酸铵体系虽对萘酚产率可达 86%,但对普通苯酚仅 42%~58%,而 Casnati-Skattebol 反应对多种取代酚均能获得高产率,这一差异反映了不同机理对底物电子效应的适应性

不同。基于上述对比,未来研究应重点关注:借鉴 Casnati-Skattebol 配位控制机理开发无金属定向催化体系、推动生物催化策略的拓展应用,以及发展可回收的非均相催化剂。近年来,围绕上述目标已涌现出一系列新型催化策略,下文将分类予以阐述。

3. 新型催化甲酰化策略

金属催化主要有钌催化和其它金属催化两类。钌催化的羰基化反应是合成芳香醛的重要方法,通常使用一氧化碳(CO)作为羰基源。然而,CO 气体的毒性和操作不便限制了其广泛应用。为解决这一问题,研究者开发了多种 CO 替代物。Köckinger 等[25]使用合成气(CO/H₂)在连续流动条件下,通过钌催化酚衍生芳基氟磺酸酯的还原羰基化反应制备芳香醛。该方法使用 1.25 mol%醋酸钌和 2.5 mol%配体,在 DMSO 溶剂中于 120℃和 20 bar 压力下反应,对吸电子取代基底物仅需 45 分钟即可获得良好至极好的产率。Konishi 等[26] N-甲酰基糖精作为 CO 替代物,实现了钌催化芳基磺酸酯的外部 CO-free 还原羰基化,为从酚衍生物合成醛提供了一种安全实用的方法。除了 Pd 催化外, Soleimani 等[27]制备 Fe₃O₄@SiO₂-尿素/MgBr₂ 核壳磁性纳米复合材料,该催化剂不仅可催化苧醇氧化为醛酮,还能高效催化酚的邻位甲酰化反应生成水杨醛。该催化剂具有良好的可回收性和稳定性。Hajjami 等[28]报道了三溴三聚氰胺作为一种新型、绿色的有机催化剂,可在室温下催化醇与乙酸酐和甲酸乙酯的乙酰化和甲酰化反应。此外,镍、铜等金属催化剂也在特定类型的酚甲酰化反应中得到应用[29]。

有机催化是绿色合成的重要方向。李倩等[24]发现乙酸铵可催化萘酚与多聚甲醛的甲酰化反应,在醋酸溶液中成功合成一系列羟基萘甲醛,收率最高达 86%。将该方法应用于苯酚及取代苯酚的甲酰化,可获得 42%~58%的水杨醛类化合物。该反应不使用任何金属试剂,具有条件温和、操作简单的特点。Rahman 等[30]报道了无催化剂、无溶剂条件下,使用甲酸在 80℃下进行胺类的 N-甲酰化反应。尽管该反应主要针对胺类,但也为酚的 O-甲酰化提供了思路。More 等[31]使用 CF₃SO₃H·SiO₂ 作为催化剂,在无溶剂条件下以甲酸乙酯为甲酰化试剂,实现了胺、苯胺、醇和酚的 N-和 O-甲酰化反应。该方法经济、高效,适用于多种底物,且可进行后期合成修饰。Niknam 等[32]报道了 1-丁基-3-甲基咪唑硫酸氢盐([bmim]HSO₄) 酸性离子液体作为可重复使用的催化剂,用于醇与甲酸乙酯的甲酰化反应,对伯醇和叔醇具有较好的选择性。如图 3 所示,无金属催化体系可实现酚类化合物的高效甲酰化转化。该策略采用多聚甲醛作为甲酰化试剂,相较于传统试剂(如氯仿/叔丁醇钾等),具有成本低廉、操作安全、储存稳定等显著优势。

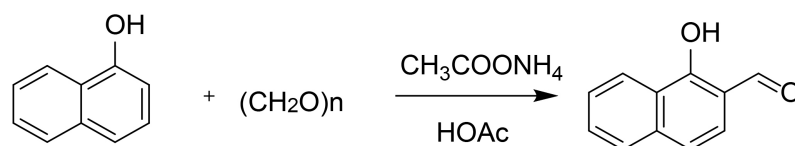


Figure 3. Formylation synthesis route of phenolic compounds in metal-free catalytic system (using 2-naphthol as model substrate)

图 3. 无金属催化体系下酚类化合物的甲酰化合成路线(以 2-萘酚为模型底物)

非均相催化剂的开发使得催化剂的回收和重复使用成为可能。Thakuria 等[33]制备了大孔过渡金属氧化物(CuO、NiO、CoO、Mn₂O₃、Cr₂O₃ 和 ZnO),并将其作为高效、可重复使用的非均相催化剂,在无溶剂条件下催化 N-甲酰化、N-乙酰化、O-乙酰化和 Friedel-Crafts 酰化等多种有机转化。Ebrahimzadeh [34]制备了 Fe₃O₄@壳聚糖/POCl_{2-x} 核壳磁性纳米复合材料,用于醇的 O-甲酰化反应。该催化剂表现出优异的区域选择性,优先与位阻较小的苧醇和脂肪族伯醇反应,产物收率 79%~96%,反应时间仅 1~12 小时(取决于底物结构)。催化剂可通过磁性回收,具有良好的重复使用性。Vekariya 等[35]综述了三聚氰胺三磺酸(MTSA)作为高效、可回收的非均相催化剂在绿色有机合成中的应用,包括醇、酚、胺的保护以及 N-甲

酰化反应等。Singh 等[36]报道了 Amberlyst-15 作为可回收的非均相催化剂,用于醇与甲酸乙酯的甲酰化和与乙酸乙酯的乙酰化反应,具有操作简单、催化剂无毒、稳定且可重复使用的优点。

光电化学方法为酚类甲酰化提供了新的绿色途径。Khenkin 等[37]报道了一种电催化芳烃羟基化方法,使用 Keggin 型多金属氧酸盐(含 Co(IV)杂原子)作为催化剂,甲酸作为氧化剂,在铂阳极上将苯及其卤代衍生物选择性地转化为芳基甲酸酯,后者水解生成酚。该反应通过生成甲酰氧基自由基作为活性物种,实现了芳烃的选择性氧化。Collado 等[38]研究了同时光化学产生酚正离子自由基和羟基自由基的酚类区域选择性羟基化反应。他们将异喹啉 N-氧化物连接到取代酚上,在酸性介质中光解,通过光诱导电子转移产生自由基对,随后 N-OH 键均裂产生羟基自由基,与酚正离子自由基偶联实现区域选择性羟基化。该方法为酚类羟基化提供了新的机理认知。

4. 甲酰化反应的机理与选择性控制

酚类甲酰化反应的机理因方法不同而异。Reimer-Tiemann 反应涉及二氯卡宾中间体的亲电加成;Duff 反应的机理较为复杂,包括 HMTA 的酸解离及亚胺离子生成。Grimblat 等[39]通过 DFT 计算对 Duff 反应的选择性决定步骤进行了理论研究。他们发现,该反应的选择性受氢键控制,氢键导致环己二烯酮中间体的形成,从而决定了甲酰化发生的位置。这一发现通过分析多种非对称取代酚的反应结果得到了验证。Heras 等[40]对 TiCl_4 介导的酚甲酰化机理进行了研究,发现传统的亲电芳香取代机制在适当配体修饰下可生成由价键互变异构诱导的稳定双自由基中间体。这些物种可通过 EPR 检测并被 TEMPO 捕获,为理解反应机理提供了新视角。

酚类甲酰化的区域选择性(邻位或对位)是影响合成效率的关键因素。羟基的供电子效应使得酚的邻、对位电子云密度较高,易发生亲电取代。然而,在多数反应条件下,由于空间位阻和配位效应,邻位选择性往往占主导地位。Tang 等[41]了一种布朗斯特酸催化的酚类高邻位选择性氮甲基化反应,使用易得的 N,O-缩醛作为底物,在温和条件下高效制备邻位氮甲基化酚类产物。该方法的邻位选择性可通过配位作用加以控制。Saha 等[13]发展的机械化学 Duff 反应表现出优异的邻位选择性,单甲酰化产物主要来自于邻位取代,而对于其他电子富集芳烃则观察到前所未有的对位甲酰化。在 Casnati-Skattebol 反应中,镁离子与酚羟基的配位作用对邻位选择性至关重要。该方法通过形成酚镁盐,使甲酰化反应主要发生在羟基的邻位[20]。对于多取代酚,通过选择适当的保护基可以进一步提高区域选择性。Liu 等[42]使用叔丁基作为位置保护基,成功合成了 4-甲酰基雌酮,该方法通过 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 和叔丁醇在雌酮 2 位引入叔丁基,随后进行甲酰化反应,最后用 AlCl_3 脱除叔丁基,实现了 C-4 位修饰的雌激素合成。

5. 甲酰化反应在合成中的应用

酚类甲酰化反应在药物和天然产物全合成中发挥着关键作用。Akselsen 等[20]将 Casnati-Skattebol 反应应用于雌激素的甲酰化,高效合成了抗癌药物 2-甲氧基雌二醇。该反应以高区域选择性(2-位异构体为主要产物)和高产率得到 2-甲酰基雌酮,经后续转化制得目标药物。Kang 等[43]通过不对称氧化偶联构建轴向手性,完成了复杂天然产物 chaetoglobulin A 的全合成。合成路线中涉及酚的甲酰化、氧化脱芳构化和选择性脱保护等关键步骤。该研究揭示了高度取代酚的催化氧化偶联与简单类似物的立体化学结果相反,为不对称合成的外推提供了警示。Pergomet 等[44]首次完成了从 *Verbesina luetzelburgii* 分离的 2-异亚丙基-2H-苯并咪唑-3-酮的全合成。合成路线包括羰基保护、酚的邻位甲酰化、Williamson 醚化、有机催化交叉羟醛缩合以及 Grignard 加成等步骤,展示了甲酰化反应在构建复杂杂环骨架中的关键作用。Tangdenpaisal 等[45]完成了 palodesangren B 和 D 的全合成,其关键步骤包括 MgCl_2 介导的 Casnati-Skattebol 邻位甲酰化、Wittig 甲基烯化、丙烯酰化和 Ru(II)催化的环闭合复分解反应,最终构建了 2H-吡喃-2-酮环。该合成策略仅需 4 步即可从三环骨架获得目标产物,高效简洁。

甲酰化产物水杨醛是合成席夫碱配体的重要前体。Hansen 等[5]报道了一种一锅法合成 Salen 配体的方法, 将酚通过 Casnati-Skattebol 反应转化为水杨醛, 随后直接与手性二胺反应, 高收率得到手性 Salen 配体。该方法简化了操作流程, 避免了中间体的分离。Anwar 等[46]将 Casnati-Skattebol 反应与后续氧化相结合, 发展了一锅法合成取代水杨腈的方法。水杨醛与氨水反应生成亚胺, 随后用 IBX 氧化, 即可在温和条件下得到水杨腈衍生物。该方法操作简便, 收率高, 适用于多种取代酚。在生物探针领域, Briggs 等[47]从 3-(4-羟基苯基)丙酸出发, 通过酚的邻位甲酰化合成新型功能化席夫碱配体, 进一步制备了具有 100 nm 斯托克斯位移的荧光生物标记物, 并成功标记兔 IgG。Smellie 等设计了一个本科教学实验, 通过制备水杨醛肟配体及其铜、镍配合物, 进行溶剂萃取实验, 展示了现代湿法冶金中的铜萃取过程[48]。

作为 Casnati-Skattebol 方法在药物合成中的代表性应用, Akselsen 等从雌二醇出发, 经该方法邻位甲酰化及后续转化, 以 36% 的总产率成功合成了抗癌药物 2-甲氧基雌二醇(图 4)。该路线中, Mg^{2+} 介导的邻位甲酰化步骤在雌二醇 C-2 位高区域选择性地引入甲酰基, 充分展示了该方法在复杂天然产物后期功能化中的实用价值。

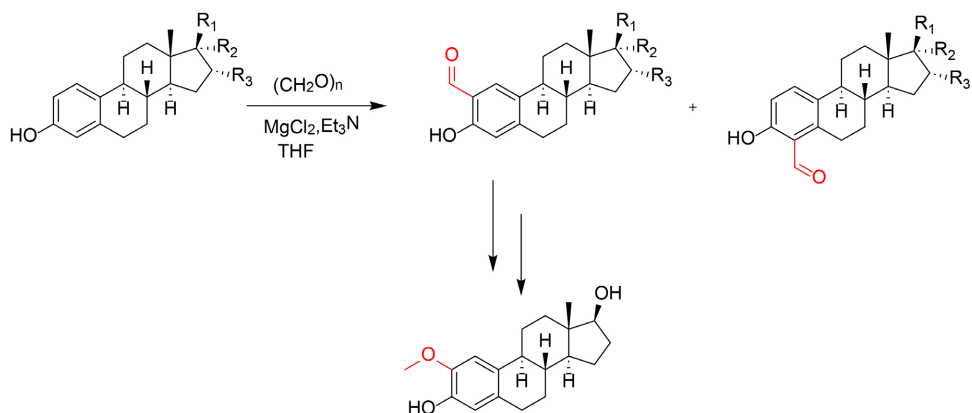


Figure 4. Synthesis of 2-methoxyestradiol from estradiol via Casnati-Skattebol ortho-formylation
图 4. 雌二醇经 Casnati-Skattebol 甲酰化合成 2-甲氧基雌二醇的路线

6. 结语

酚类化合物的甲酰化反应是有机合成中一类重要的转化, 经过一个多世纪的发展, 已从最初的 Reimer-Tiemann 反应发展出多种经典方法和现代催化策略。Casnati-Skattebol 反应因其温和条件、高区域选择性和良好底物适应性, 已成为当前应用最广泛的酚类邻位甲酰化方法。近年来, 金属催化(特别是钯催化羰基化)、有机催化、非均相催化以及光/电催化等新方法的发展, 为酚类甲酰化提供了更多绿色、高效的选择。在机理研究方面, 理论计算(特别是 DFT 方法)的应用深化了对反应选择性的理解, 揭示了氢键、配位作用及自由基过程对反应路径的影响。这些机理认知为反应条件的优化和新催化体系的开发提供了理论指导。在合成应用方面, 甲酰化反应已广泛用于药物、天然产物和功能分子的合成, 展现出其在构建复杂分子骨架中的重要价值。特别是与微波、连续流动、机械化学等技术的结合, 进一步提升了反应效率和原子经济性。

未来, 酚类甲酰化反应的发展趋势可能包括以下几个方面: 1) 开发更多基于可再生资源(如生物质、 CO_2)的甲酰化试剂和催化体系; 2) 深入发展对映选择性甲酰化反应, 构建手性水杨醛衍生物; 3) 结合高通量筛选和人工智能, 加速新催化条件的发现和优化; 4) 发展串联反应策略, 实现酚类原料到高附加值产品的快速转化; 5) 进一步拓展在后期功能化和药物化学中的应用。相信随着多学科交叉融合和绿色化学理念的深入, 酚类甲酰化反应将展现出更广阔的应用前景。

基金项目

过程分析与控制四川省高校重点实验室开放基金项目：基于 Suzuki 反应制备多氯联苯标样及气相色谱表征研究，编号 GCFX2024002。

阿坝师范学院人才项目：Suzuki 反应制备多氯联苯标样，编号：AS-RCZX2023-05。

阿坝师范学院大学生创新创业训练计划项目(S202410646094 和 S202510646113)。

参考文献

- [1] Huang, Z. and Lumb, J. (2018) Phenol-Directed C-H Functionalization. *ACS Catalysis*, **9**, 521-555. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b04098>
- [2] Klumpp, D.A., Deb, T. and Littich, R. (2025) Ortho-Formylation of Phenols: The Casnati-Skattebøl Reaction in the Synthesis of Biologically Active Substances. *Synthesis*, **57**, 1651-1659. <https://doi.org/10.1055/a-2520-0095>
- [3] Qiu, Z. and Li, C. (2020) Transformations of Less-Activated Phenols and Phenol Derivatives via C-O Cleavage. *Chemical Reviews*, **120**, 10454-10515. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00088>
- [4] García, O., Nicolás, E. and Albericio, F. (2003) O-Formylation of Electron-Rich Phenols with Dichloromethyl Methyl Ether and TiCl₄. *Tetrahedron Letters*, **44**, 4961-4963. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(03\)01168-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(03)01168-7)
- [5] Hansen, T.V. and Skattebøl, L. (2005) One-Pot Synthesis of Substituted Catechols from the Corresponding Phenols. *Tetrahedron Letters*, **46**, 3357-3358. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.082>
- [6] Al Mamari, H.H., Štefane, B. and Žugelj, H.B. (2020) Metal-Catalyzed C-H Bond Functionalization of Phenol Derivatives. *Tetrahedron*, **76**, Article 130925. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.130925>
- [7] Li, Y., Yang, B., Yan, L., Gao, W., Omer, K.M. and Foong, L.K. (2020) Recent Advances in O-Formylation of Alcohols and Phenols Using Efficient Catalysts in Eco-Friendly Media. *Synthetic Communications*, **50**, 2132-2155. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1744015>
- [8] Surrey, A.R. (1961) Reimer-Tiemann Reaction. *Name Reactions in Organic Chemistry*, Elsevier, 203-205. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4832-3227-0.50087-0>
- [9] 张成路, 牛明铭, 邹洪漫. 几种酚类化合物甲酰化反应的研究[J]. 辽宁师范大学学报(自然科学版), 2007(3): 328-9.
- [10] 郭磊. 愈创木酚甲酰化反应研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京理工大学, 2007.
- [11] Duff, J.C. and Bills, E.J. (1932) 273. Reactions between Hexamethylenetetramine and Phenolic Compounds. Part I. a New Method for the Preparation of 3- and 5-Aldehydosalicylic Acids. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **44**, Article 1987. <https://doi.org/10.1039/jr9320001987>
- [12] Skonieczny, K., Charalambidis, G., Tasiar, M. et al. (2012) General and Efficient Protocol for Formylation of Aromatic and Heterocyclic Phenols. *Synthesis*, **44**, 3683-3687. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317500>
- [13] Saha, S., Bhosle, A.A., Chatterjee, A. and Banerjee, M. (2023) Mechanochemical Duff Reaction in Solid Phase for Easy Access to Mono- and Di-Formyl Electron-Rich Arenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 10002-10013. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00789>
- [14] Ghoderao, S., Gaikwad, S.S. and Chaturbhuj, G.U. (2026) HMTA-Sulfated Polyborate Catalyst for the Duff Formylation of Phenols. *Organic Preparations and Procedures International*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/00304948.2026.2636097>
- [15] 张政. 维尔斯迈尔(Vilsmeier)反应[J]. 化学通报, 1961(10): 29-37.
- [16] 沈倩, 吕东军, 沈永嘉. 酚类化合物的甲酰化反应[J]. 上海染料, 2023, 51(2): 1-7.
- [17] Li, J.J. (2014) Vilsmeier-Haack Reaction. *Name Reactions*, Springer, 615-616. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-01053-8_260
- [18] Anwar, H.F., Skattebøl, L., Skramstad, J. and Hansen, T.V. (2005) One-Pot Synthesis of Ortho-Hydroxycinnamate Esters. *Tetrahedron Letters*, **46**, 5285-5287. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.06.017>
- [19] Hansen, T.V. and Skattebøl, L. (2005) A High Yielding One-Pot Method for the Preparation of Salen Ligands. *Tetrahedron Letters*, **46**, 3829-3830. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.193>
- [20] Akselsen, Ø.W., Skattebøl, L. and Hansen, T.V. (2009) Ortho-Formylation of Oxygenated Phenols. *Tetrahedron Letters*, **50**, 6339-6341. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.101>
- [21] Akselsen, Ø.W. and Hansen, T.V. (2011) Ortho-Formylation of Estrogens. Synthesis of the Anti-Cancer Agent 2-Methoxyestradiol. *Tetrahedron*, **67**, 7738-7742. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.08.005>

- [22] Alsabil, K., Viault, G., Suor-Cherer, S., Helesbeux, J., Merza, J., Dumontet, V., *et al.* (2017) Efficient Ortho-Formylation in Vitamin E Series, Application to the Semi-Synthesis of Natural 5- and 7-Formyl- δ -Tocotrienols Revealing an Unprecedented 5-Bromo-7-Formyl Exchange. *Tetrahedron*, **73**, 6863-6870. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.10.039>
- [23] 曾竟, 李娃娃. 微波促进的取代酚类化合物的邻甲酰化反应研究[J]. 合成化学, 2018, 26(12): 930-933.
- [24] 李倩, 杨丽, 刘伟, 等. 乙酸铵催化的酚与多聚甲醛的甲酰化反应研究[J]. 有机化学, 2021, 41(5): 2038-2044.
- [25] Köckinger, M., Hanselmann, P., Hu, G., Hone, C.A. and Kappe, C.O. (2020) Continuous Flow Synthesis of Aryl Aldehydes by Pd-Catalyzed Formylation of Phenol-Derived Aryl Fluorosulfonates Using Syngas. *RSC Advances*, **10**, 22449-22453. <https://doi.org/10.1039/d0ra04629a>
- [26] Konishi, H., Kumon, M., Yamaguchi, M. and Manabe, K. (2020) Palladium-Catalyzed External-Co-Free Reductive Carbonylation of Aryl Sulfonates. *Tetrahedron*, **76**, Article 131639. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131639>
- [27] Soleimani, E., Yaesobi, N. and Ghasempour, H.R. (2018) MgBr₂ Supported on Fe₃O₄@SiO₂ ~ Urea Nanoparticle: An Efficient Catalyst for Ortho-Formylation of Phenols and Oxidation of Benzylic Alcohols. *Applied Organometallic Chemistry*, **32**, e4006. <https://doi.org/10.1002/aoc.4006>
- [28] Hajjami, M., Ghorbani-Choghamarani, A., Karamshahi, Z. and Norouzi, M. (2014) Tribromo Melamine as Novel and Versatile Catalyst for the Formylation and Acetylation of Alcohols. *Chinese Journal of Catalysis*, **35**, 260-263. [https://doi.org/10.1016/s1872-2067\(12\)60748-7](https://doi.org/10.1016/s1872-2067(12)60748-7)
- [29] Deb, M.L., Pegu, C.D., Borpatra, P.J. and Baruah, P.K. (2016) Copper Catalyzed Oxidative Deamination of Betti Bases: An Efficient Approach for Benzoylation/Formylation of Naphthols and Phenols. *RSC Advances*, **6**, 40552-40559. <https://doi.org/10.1039/c6ra04567g>
- [30] Rahman, M., Kundu, D., Hajra, A. and Majee, A. (2010) Formylation without Catalyst and Solvent at 80°C. *Tetrahedron Letters*, **51**, 2896-2899. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.03.097>
- [31] More, S., More, M. and Chanchani, P. (2024) CF₃SO₃H·SiO₂ Catalyzed, Solvent Free, 'N' and 'O' Formylation of Amines, Anilines Alcohols and Phenols. *Heterocyclic Letters*, **14**, 431-442.
- [32] Niknam, K., Zolfigol, M.A., Saberi, D. and Khonbazi, M. (2009) 1-Butyl-3-Methylimidazolium Hydrogen Sulfate [Bmim]HSO₄: An Efficient Reusable Acidic Ionic Liquid for the Formylation of Alcohols. *Chinese Journal of Chemistry*, **27**, 1548-1552. <https://doi.org/10.1002/cjoc.200990261>
- [33] Thakuria, H., Borah, B.M. and Das, G. (2007) Macroporous Metal Oxides as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Various Organic Transformations—A Comparative Study. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **274**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2007.04.024>
- [34] Ebrahimzadeh, F. (2025) Efficient Formylation of Alcohols Using a Core-Shell Magnetic Nanocomposite via Vilsmeier-Haack Complex Formation. *Current Organic Synthesis*, **22**, 590-599. <https://doi.org/10.2174/0115701794334114241001055331>
- [35] Vekariya, R.H., Patel, K.D. and Patel, H.D. (2015) Melamine Trisulfonic Acid (MTSA): An Efficient and Recyclable Heterogeneous Catalyst in Green Organic Synthesis. *RSC Advances*, **5**, 90819-90837. <https://doi.org/10.1039/c5ra17489a>
- [36] Argade, N. and Singh, M. (2012) Synthetic Studies Towards NG-121: Diastereoselective Synthesis of NG-121 Methyl Ether. *Synthesis*, **44**, 3797-3804. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317544>
- [37] Khenkin, A.M., Somekh, M., Carmieli, R. and Neumann, R. (2018) Electrochemical Hydroxylation of Arenes Catalyzed by a Keggin Polyoxometalate with a Cobalt(IV) Heteroatom. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 5403-5407. <https://doi.org/10.1002/anie.201801372>
- [38] Collado, D., Perez-Inestrosa, E., Suau, R. and Navarrete, J.T.L. (2006) Regioselective Hydroxylation of Phenols by Simultaneous Photochemical Generation of Phenol Cation-Radical and Hydroxyl Radical. *Tetrahedron*, **62**, 2927-2935. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.01.003>
- [39] Grimblat, N., Sarotti, A.M., Kaufman, T.S. and Simonetti, S.O. (2016) A Theoretical Study of the Duff Reaction: Insights into Its Selectivity. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **14**, 10496-10501. <https://doi.org/10.1039/c6ob01887d>
- [40] Heras, C., Ramos-Tomillero, I., Caballero, M., Paradís-Bas, M., Nicolás, E., Albericio, F., *et al.* (2015) On the Mechanism of Phenolic Formylation Mediated by TiCl₄ Complexes: Existence of Diradical Intermediates Induced by Valence Tautomerism. *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 2111-2118. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201403548>
- [41] Tang, Z., Li, D., Yue, Y., Peng, D. and Liu, L. (2021) Brønsted Acid Catalysed Chemo- and Ortho-Selective Aminomethylation of Phenol. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **19**, 5777-5781. <https://doi.org/10.1039/d1ob00820j>
- [42] Liu, Y., Kim, B. and Taylor, S.D. (2007) Synthesis of 4-Formyl Estrone Using a Positional Protecting Group and Its Conversion to Other C-4-Substituted Estrogens. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 8824-8830. <https://doi.org/10.1021/jo7017075>
- [43] Kang, H., Torruellas, C. and Kozłowski, M.C. (2023) Asymmetric Total Synthesis of Chaetogloblin A. *The Journal of*

-
- Organic Chemistry*, **88**, 6691-6703. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00002>
- [44] Pergomet, J.L., Larghi, E.L., Kaufman, T.S. and Bracca, A.B.J. (2017) First Total Synthesis of the Only Known 2-Isopropyliden-2H-Benzofuran-3-One Isolated from *V. Luetzelburgii*. *RSC Advances*, **7**, 5242-5250. <https://doi.org/10.1039/c6ra28587b>
- [45] Tangdenpaisal, K., Songthammawat, P., Akkarasereenon, K., Chuayboonsong, K., Ruchirawat, S. and Ploypradith, P. (2019) Total Synthesis of Palodesangren B Trimethyl Ether and D Dimethyl Ether via a Late-Stage Formation of 2H-Pyran-2-One of the Tetrahydrobenzo[*c*]Pyranochromenone Core. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 13410-13429. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01596>
- [46] Anwar, H.F. and Hansen, T.V. (2008) A One-Pot Synthesis of Substituted Salicylnitriles. *Tetrahedron Letters*, **49**, 4443-4445. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.05.006>
- [47] Briggs, M.S.J., Fossey, J.S., Richards, C.J., Scott, B. and Whateley, J. (2002) Towards Novel Biolabels: Synthesis of a Tagged Highly Fluorescent Schiff-Base Aluminium Complex. *Tetrahedron Letters*, **43**, 5169-5171. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)00953-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)00953-x)
- [48] Smellie, I.A., Forgan, R.S., Brodie, C., Gavine, J.S., Harris, L., Houston, D., *et al.* (2016) Solvent Extraction of Copper: An Extractive Metallurgy Exercise for Undergraduate Teaching Laboratories. *Journal of Chemical Education*, **93**, 362-367. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.5b00688>