自然氧化偶联及其在碳氢功能化反应中的应用

陆庆全 易红 雷爱文*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

摘要 氧化偶联作为一种经济、高效的化学键构建模式,在有机合成化学中得到了广泛的应用.近年来, Klusmann、焦宁和霍聪德等课题组通过发展简单、直接的自然氧化偶联反应,成功实现了一些 $\text{Csp}^3\text{—H}$ 和 $\text{Csp}^2\text{—H}$ 功能化反应,在该领域中取得了重要进展.我们就他们近年来在该领域的研究进展作一亮点评述.

关键词 氧化偶联; 碳氢键功能化; 氧气; 绿色化学; 自然氧化

Autoxidative Coupling and Its Applications to C—H Functionalization

Lu, Qingquan Yi, Hong Lei, Aiwen*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract As a highly economic and efficient strategy for chemical bond formation, oxidative coupling has been widely applied in synthetic organic chemistry. Recently, Klusmann, Jiao and Huo *et al.* groups have successfully achieved the direct functionalization of $\text{Csp}^3\text{—H}$ and $\text{Csp}^2\text{—H}$ bonds through developing simple, elegant autoxidative coupling reactions, which makes a significant progress in this filed. This highlight mainly reviews the recent advances in autoxidative coupling.

Keywords oxidative coupling; C—H bond functionalization; dioxygen; green chemistry; autoxidation

1 引言

进入 21 世纪以来,随着绿色与可持续化学的不断发展,寻找更为绿色安全、高效、高选择性的有机合成反应以及其在化学合成中的实际应用变得尤为重要.氧化偶联,即直接使用两个亲核试剂进行化学键构筑的新型成键模式,在此背景下应运而生.与传统的使用亲电试剂与亲核试剂构筑化学键的经典偶联反应不同,氧化偶联反应直接实现了亲核试剂之间的成键反应^[1].其中,为人们所熟知的交叉脱氢偶联(CDC)反应便是其中的代表成果之一^[2].由于氧化偶联成键的过程中需要断开原有化学键,再由氧化剂夺走多余的两个电子才能成键.因此,催化剂和氧化剂往往是这类反应中的必要条件,其中的氧化剂则在成键过程中转换为相应的还原产物排向环境中.目前,使用氧气作为氧化剂来直接实现自然界中广泛存在的碳氢化合物的氧化偶联反应则将有有机合成化学的艺术推向了新的高峰,其产生的废料仅为环境友好的水,极大地提高了反应的原子经济性以及环境友好性^[1a~1c,3].在此基础上,通过化学家们多年的不懈努力,单独使用氧气促进的氧化偶联反应,即自然

氧化偶联反应,也取得了突破(图 1)^[4],已成功实现了多种 $\text{Csp}^2\text{—H}$ 键以及 $\text{Csp}^3\text{—H}$ 键的直接功能化反应,为合成化学提供了一条崭新的简单、直接、环境友好的化学键构筑模式.

Autoxidative Coupling:

图 1 自然氧化偶联反应

Figure 1 Autoxidative coupling

2 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 自然氧化交叉偶联反应

由于 sp^3 碳氢键的键能往往较大以及可极化程度较低, sp^3 碳氢键的选择性功能化反应一直以来都是有机合成化学的一大挑战.目前实现 sp^3 碳氢功能化的可行方式主要有两种:一种是通过碳氢键的直接金属化方式,经历还原消除即双电子转移的过程实现化学键的形成,另外一种则是通过单电子转移的自由基模式完成化学键的构建^[5].前者往往是在导向基团的辅助下才能顺利

* E-mail: aiwenlei@whu.edu.cn

Received December 25, 2014; published February 27, 2015.

Project supported by the 973 Program (Nos. 2012CB725302, 2011CB808600), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21390400, 21272180, 21302148), and the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20120141130002) and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT1030) and the Ministry of Science and Technology of China (No. 2012YQ120060). The Program of Introducing Talents of Discipline to Universities of China (111 Program) is also appreciated.

项目受科技部 973 计划(Nos. 2012CB725302, 2011CB808600)、国家自然科学基金(Nos. 21390400, 21272180, 21302148)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20120141130002)、教育部长江学者和创新团队发展计划(No. IRT1030)、国家科学技术部基金(No. 2012YQ120060)、高等学校学科创新引智计划(111 项目)资助.

进行, 后者则需要借助过量的自由基引发剂实现 sp^3 碳氢键的断裂. 如何在简单、绿色条件下选择性的实现 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 交叉偶联反应则是化学家们一直以来的梦想. 2010 年, Klussmann 率先实现了氧杂蒽、吡啶、异喹啉及其类似物与酮类化合物的自然氧化偶联反应(图 2)^[4]. 他们使用氧气作为唯一的氧化剂在催化量的甲磺酸辅助下高选择性地得到了 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 氧化交叉偶联的产物, 合成了一系列医药分子、天然产物的活性骨架结构. 作者认为该反应可能的机理主要包括两步: (1) 氧气活化氧杂蒽的 $\text{Csp}^3\text{—H}$ 键得到过氧化物中间体; (2) 酸催化的过氧化物中间体与亲核试剂如酮类化合物的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 亲核取代过程实现 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 键的构建. 该反应过程中, 酸的选择对于调控反应的效率以及选择性方面起到了十分关键的作用.

对于气体参与的反应, 气体的压强往往对反应的速率以及效率具有非常明显的影响. 该课题组在随后的研究工作中也发现了这种现象, 他们通过提高氧气分压的方法(5~10 bar 的氧气氛围)可以将亲核试剂的底物适用范围由酮类化合物进一步拓展到醛、 β -酮酯、富电子芳环类化合物^[6]. 而自然氧化交叉偶联的另一底

物范围也由氧杂蒽拓展到了异色满等其他类型的碳氢化合物, 在很大程度上解决了该类反应的底物局限性的问题.

2013 年, 该课题组针对该反应的具体反应历程进行了较为深入的研究^[7]. 反应的动力学数据显示氧杂蒽本身的自然氧化速率要低于氧杂蒽与酮类化合物的自然氧化交叉偶联反应的速率, 说明反应过程中可能存在着其他的引发方式. 进一步的研究表明反应过程中产生的过氧化氢在酸存在下会与酮作用产生未确定的自由基活性中间体(作者推测可能是过缩酮及其类似物), 从而引发新一轮的自由基反应(图 3, 虚线框内部分). 受此自诱导效应的启发, 作者还进一步使用过氧化叔丁醇作为氧化剂, 实现了布朗斯特酸催化的氧杂蒽、异色满、四氢异喹啉等衍生物与环戊酮、5-硝基吡啶、均三苯甲醚的氧化偶联反应.

Klussmann 等开创的这一类自然氧化交叉偶联反应如今已受到一些化学家们的重视, 在原有体系基础上进行了更深层的扩展^[8]. 例如, 2014 年, Tokuyama 课题组^[9]使用 *N*-苯基四氢异喹啉、四氢 β -咔啉等三级胺衍生物作为偶联底物, 以醋酸为促进剂, 将自然氧化偶联反

图 2 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 自然氧化交叉偶联反应

Figure 2 Autoxidative $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ cross coupling reaction

图 3 自然氧化偶联反应中的自诱导效应

Figure 3 Autoinductive effect in autoxidative coupling reaction

应的亲核试剂拓展到了硝基烷烃、烯醇硅醚、烯丙基锡试剂、四丁基氰化钾等(图 4)。

图 4 四氢异喹啉衍生物参与的自然氧化偶联反应

Figure 4 Autoxidative coupling of tetrahydroisoquinoline derivatives

不仅如此, 北京大学的焦宁课题组^[10]则实现了该反应的不对称反应(图 5)。该课题组使用 MacMillan 催化剂通过烯胺催化来活化醛类化合物得到亲核性的烯胺化合物, 通过酸催化来活化氧杂蒽及其类似物得到亲电性的碳正离子, 在 $-5 \sim 5$ °C 条件下可以获得较好产率的同时获得较高的对映选择性。

3 Csp^3-Csp^2 的自然氧化交叉偶联

一般而言, 芳环化合物的 Csp^2-H 键往往都较为稳定, 很难直接通过底物与氧气的作用实现自然氧化偶联反应, 因此, Csp^2-H 参与的自然氧化交叉偶联的例子屈指可数。2013 年, 美国的 Kürti 等^[11]在 Csp^3-Csp^2 自然氧化偶联方面取得了重要进展。他们使用酮类化合物与硝基苯类化合物作为反应底物, 在叔丁醇钠的促进下实现了二者的氧化交叉偶联反应(图 6), 合成了 α -芳基酮类化合物, 并且该反应的量可以扩大到 10 mmol 而反应的产率并未受到影响。除此之外, 他们还通过理论计算的方式对反应可能的路径进行了分析, 并将反应的过程大体分了 3 个阶段: (1) 烯醇碳负离子对亲电芳环的加成过程; (2) 氧气参与芳环的夺氢氧化过程; (3) 过氧化物分解实现芳构化的过程。

2014 年, 西北师范大学的霍聪德等^[12]利用甘氨酸衍生物的自然氧化特性, 实现了甘氨酸衍生物与烯炔、吲哚类化合物的自然氧化偶联反应(图 7)。与前面所述的相关成果皆不同, 该反应不需要额外的酸或碱作为反应的辅助剂, 仅在氧气氛围条件下即可以实现这类氧化

偶联反应, 这也是目前为止最为简单、直接、绿色的自然氧化偶联模式。需要指出的是, 溶剂对该反应的效率有极为显著的影响, 唯有蒸后放置 3~5 星期的含氯溶剂的效果最佳。他们推测可能是由于溶剂中会分解产生酸性物质, 这些酸性物质进一步促进了该反应的顺利进行。该反应可能的机理也与 Klusmann 等所做的 Csp^3-Csp^3 的反应机理类似(图 2), 也是经历了两步过程: (1) 氧气活化甘氨酸衍生物得到相应的过氧化氢物种; (2) 酸辅助下的过氧化物中间体与亲核试剂如吲哚、烯炔的 S_N1 亲核取代或是傅克烷基化反应过程, 最终实现 Csp^3-Csp^2 键的构建。

4 Csp^2-Csp^2 的自然氧化交叉偶联

除了上述使用活泼类的碳氢化合物作为亲核试剂实现的自然氧化交叉偶联反应外, 最近, Kumar 课题组使用氮氢没有保护的吲哚与硝基苯实现了 Csp^2-Csp^2 的自然氧化交叉偶联反应(图 8), 合成了 β -芳基吲哚类化合物^[13]。该反应是依靠等物质的量的叔丁醇钠实现了吲哚的活化, 将吲哚转换为亲核性较强的碳负离子来启动反应。因此, 吲哚中氮氢的存在是该反应能够顺利实现的必要条件。反应依次经历了碳负离子对亲电性的硝基苯类化合物的亲核加成, 氧气参与芳环的夺氢氧化过程以及过氧化物分解实现芳构化的过程。其成键模式与图 6 中的 Csp^3-Csp^2 自然氧化交叉偶联反应类似。

5 小结与展望

本文概述了近年来自然氧化偶联反应的研究进展情况。从 Csp^3-Csp^3 的氧化偶联成键到不对称的氧化偶联成键再到 Csp^3-Csp^2 的氧化偶联成键, 从单一的偶联成键到后续的串联成键反应, 自然氧化偶联为不活泼碳氢键的功能化反应提供了新的解决思路并展现出了其独特的合成优势, 在合成形式上实现了简单、理想的化学成键模式。这些研究为有机合成方法学的探索注入了崭新的活力, 展示了这一领域较为广阔的研究潜力和应用前景。目前, 自然氧化偶联反应的研究还处于起步阶段, 仍需要更多的研究来揭示其内部规律以及进一步拓展其在合成中的应用。

图 5 不对称的 Csp^3-Csp^2 自然氧化交叉偶联反应

Figure 5 Asymmetric autoxidative Csp^3-Csp^2 cross coupling reaction

图 6 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^2$ 自然氧化交叉偶联反应Figure 6 Autoxidative $\text{Csp}^3\text{—Csp}^2$ cross coupling reaction

图 7 甘氨酸衍生物的自然氧化偶联反应

Figure 7 Autoxidative coupling of glycine derivatives

Proposed mechanism:

图 8 $\text{Csp}^2\text{—Csp}^2$ 自然氧化交叉偶联反应Figure 8 Autoxidative $\text{Csp}^2\text{—Csp}^2$ cross coupling reaction

作者简介

陆庆全, 2014 年 12 月于武汉大学获得理学博士学位, 指导老师为雷爱文教授, 主要研究领域为氧气引发或参与的自由基氧化偶联反应及其机理研究。

易红, 2012 年毕业于武汉大学, 获得理学学士学位, 同年于武汉大学攻读博士, 指导老师为雷爱文教授。主要研究领域为金属催化的偶联反应及其机理研究。

雷爱文, 教授。1995 年本科毕业于安徽淮北煤炭师范学院, 2000 年于中国科学院上海有机化学研究所获理学博士学位,

师从陆熙炎院士。2000 年至 2003 年间, 在美国宾夕法尼亚州立大学张绪穆教授课题组从事博士后研究。2003 年至 2005 年在美国斯坦福大学 Collman 教授课题组从事研究助理工作。2005 年回国到武汉大学化学与分子科学学院任教, 成为全职教授。2010 年获得国家杰出青年科学基金。2014 年入选教育部长江学者特聘教授。现主要从事有机小分子合成方法学以及化学反应活性中间体和反应动力学的机理研究。

References

- [1] (a) Ashenhurst, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 540. (b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1780. (c) Liu, Q.; Zhang, H.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 10788. (d) Shi, W.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2761. (e) Zhang, D.; Qin, Y. *Acta Chim. Sinica* **2013**, 71, 147. (张丹, 秦勇, 化学学报, **2013**, 71, 147.) (f) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677.
- [2] (a) Guo, X.-W.; Li, Z.-P.; Li, C.-J. *Prog. Chem.* **2010**, 22, 1434. (郭兴伟, 李志平, 李朝军, 化学进展, **2010**, 22, 1434.) (b) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335.
- [3] Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3381.
- [4] Pintér, Á.; Sud, A.; Sureshkumar, D.; Klussmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5004.
- [5] (a) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5588. (b) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2010**, 111, 1293.
- [6] Pintér, Á.; Klussmann, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 701.
- [7] Schweitzer-Chaput, B.; Sud, A.; Pintér, Á.; Dehn, S.; Schulze, P.; Klussmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 13228.
- [8] (a) Liu, L.; Wang, Z.; Fu, X.; Yan, C.-H. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5692. (b) Piscopo, C. G.; Buhler, S.; Sartori, G.; Maggi, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 2449.
- [9] Ueda, H.; Yoshida, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4194.
- [10] Zhang, B.; Xiang, S.-K.; Zhang, L. H.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5212.
- [11] Xu, Q.-L.; Gao, H.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 14048.
- [12] Huo, C.; Yuan, Y.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13544.
- [13] Kumar, S.; Rathore, V.; Verma, A.; Prasad, C. D.; Kumar, A.; Yadav, A.; Jana, S.; Sattar, M.; Meenakshi; Kumar, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 82.

(Qin, X.)