

铜促进的锗亲电试剂与烷基溴合成四烷基锗[※]

徐清浩 魏立谱 张震 肖斌*

(中国科学技术大学 化学与材料科学学院 合肥 230026)

摘要 有机锗化合物由于其区别于硅与锡的独特性质而逐渐受到关注. 其中, 以烷基三甲基锗为代表的具有光催化自由基反应活性的烷基锗化合物仍缺乏高效、简便的合成方法. 本工作使用商业可得的三甲基溴化锗和烷基溴化物为原料, 廉价的硫酸铜为催化剂, 在镁粉的存在下以较好的产率获得了一系列烷基三甲基锗化合物. 机理研究表明反应很可能经历原位格氏试剂历程, 添加的铜盐可以加速锗卤化合物与格氏试剂的反应, 从而抑制锗卤化合物被镁粉还原产生二锗物种的副反应. 相比于传统预先制备的格氏试剂, 本工作发展的新方法对酯基或酰胺等官能团有较好的兼容性. 该反应还可以拓展到二甲基二氯化锗和其他烷基溴化物一步合成多种四烷基锗以及锗杂环烷烃类化合物.

关键词 有机锗化学; 四烷基锗; 原位格氏试剂; 铜催化; 偶联反应

Copper Promoted Synthesis of Tetraalkylgermanes from Germanium Electrophiles and Alkyl Bromides[※]

Xu, Qinghao Wei, Lipu Zhang, Zhen Xiao, Bin*

(School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

Abstract Organogermanium compounds have been gaining more attention for their unique properties compared to silicon or tin. Among which, tetraalkylgermanes, especially alkyltrimethylgermanes that have been confirmed to be active in photo-redox radical reactions, are still lack of efficient and simple synthesis methods. Herein, we report a new protocol using commercially available trimethylgermanium bromide and alkyl bromides as substrates and cheap copper(II) sulfate as catalyst. When using magnesium powder as the reductant, a series of alkyltrimethylgermanes could be generated in moderate to good yield. Mechanism studies suggested a probable *in-situ* Grignard reaction pathway. The copper salt added could significantly accelerate the reaction between organohalogermanes and Grignard reagents so that the formation of Ge-Ge byproduct from the reduction of organohalogermanes by magnesium could be inhibited. Compared to the traditional method using Grignard reagent and organohalogermanes, this new protocol has better compatibility towards functional groups like esters and amides. The protocol could also be expanded to the synthesis of various tetraalkylgermanes or germacycloalkanes using dichlorodimethylgermane and alkyl bromides. General procedure for the synthesis of alkyltrimethylgermane is: To an oven-dried 25 mL screw-capped tube equipped with a stir bar was charge with 48 mg (2 mmol) magnesium powder and 8.0 mg (0.05 mmol) CuSO₄. The tube was vacuumed and backfilled with argon for three cycles. 6 mL freshly distilled THF was added followed by the addition of 128 μ L (1 mmol) trimethylgermanium bromide and 1.5 mmol alkyl bromide. The mixture was sealed with a Teflon stopper, warmed to 60 °C and stirred for 10 h. After cooled to room temperature, the resulted mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution, extracted with diethyl ether and washed with brine. Combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel or distillation to give the desired alkyltrimethylgermane.

Keywords organogermanium; tetraalkylgermane; *in-situ* Grignard reagent; copper catalysis; cross-coupling

1 引言

碳族元素的有机化学中, 有机硅、锡的研究相比于有机锗化学要深入很多. 一个重要的原因是锗元素在全球的分布非常不均, 超过 90% 的储量在美国、中国和俄罗斯, 这导致有机锗化学从有机锗化合物的制备开始就缺乏广泛的研究. 然而, 锗作为硅和锡之间的碳族元素,

其相关研究的不足显然不利于碳族元素化学的连续性和完整性. 中国作为世界上最大的锗出口国, 有着丰富的锗资源, 这成为我们研究有机锗化学的巨大优势. 意识到这一点之后, 我们课题组自成立以来一直专注于有机锗化学.

我们认为有机锗化合物的制备是有机锗化学研究的基础. C—Ge 键构筑的传统方法是使用活泼有机金属

[※] Dedicated to the 10th anniversary of the Youth Innovation Promotion Association, CAS.

* E-mail: binxiao@ustc.edu.cn

Received December 30, 2021; published March 16, 2022.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22022109, 21871239).

[※] 庆祝中国科学院青年创新促进会十年华诞.

项目受国家自然科学基金(Nos. 22022109, 21871239)资助.

试剂对锗亲电试剂的直接亲核取代^[1], 但是有机金属试剂通常对水和空气敏感, 并且导致较差的官能团兼容性. 因此, 新的 C—Ge 键构筑反应仍然有待开发, 事实上, 近年来该领域正展现出复兴之势: Oestreich 课题组^[2]于 2019 年发展了基于锗金属试剂(Ge-M, M=Zn 或 Mg)和烷基亲电试剂的偶联反应, 其中, Ge-Mg 试剂的活性较高, 反应不需要催化剂; 而 Ge-Zn 试剂的偶联反应需要在 Ni 催化下进行, 但具有较好的官能团兼容性. 另一类正在不断发展的反应是 R_3GeH 试剂对不饱和体系的加成^[3], 这些反应条件温和, 并且可以获得高度官能化的有机锗化合物. 从锗的来源看, 锗卤试剂($R_3Ge-Hal$)无疑是最接近于无机原料的有机锗片段, 因此, 使用锗卤试剂和有机亲电试剂的还原偶联反应可以显著提高有机锗化合物的合成效率. 最近, 舒兴中课题组报道了通过烷基锗卤和芳基亲电试剂的镍催化还原偶联反应构建了 $C(sp^2)-Ge$ 键^[4-5], 但是, 类似构筑 $C(sp^3)-Ge$ 键的反应还未报道^[6].

最近, 我们^[7]发现烷基三甲基锗(Alkyl-GeMe₃)可以作为一种有效的中性类金属自由基前体参与自由基加成反应和 Ni 催化交叉偶联. 由于 Me₃GeH 沸点仅为 26 °C, 所以从 Me₃GeBr 出发与烷基亲电试剂直接合成烷基三甲基锗是令人期待的. 这里, 我们报道通过铜促进的 Me₃GeBr 和烷基溴化物在镁粉(原位格氏试剂)存在下直接合成烷基三甲基锗. 该反应还可以拓展到 Me₂GeCl₂ 和烷基溴的偶联反应.

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

我们使用 Me₃GeBr 作为底物, 在 1.5 equiv. 的环己基溴、2.0 equiv. 镁粉的参与下, 开始优化反应的条件(表 1). 在没有催化剂的条件下, 反应仅可以得到 24%~25% 的目标产物(Entries 1, 2). 我们尝试了过渡金属催化剂的使用, 当 Pd(OAc)₂ 或 Ni(diglyme)Cl₂ 加入后反应产率显著降低(Entries 3, 4), 而 CuI 则显著提高了反应的产率(40%, Entry 6), 这与前人^[8-9]发现的 Cu 催化剂可以促进烷基格氏试剂和硅亲电试剂偶联反应报道相一致. 于是, 我们进一步筛选了 Cu 催化剂(Entries 7~10), 其中廉价的 CuSO₄ 表现较好. 进一步调整反应的温度和浓度之后, 我们在 60 °C、约 0.17 mol/L 浓度下可以获得 80% 的最优产率^[10].

2.2 反应的适用范围

在获得上述最优条件后, 我们考察了反应的适用范围(表 2). 总体而言, 对于二级烷基溴, 反应对于多种环状和开链的烷基结构给出中等至较好的产率. 药物分子中常见的哌啶结构在反应中可以被兼容(2f, 2g), 值得指出的是, 酰基哌啶结构的格氏试剂是未被报道过的, 这体现出原位格氏试剂的方法在存在羰基等敏感官能团

表 1 条件筛选

Table 1 Optimization of the reaction conditions

$Me_3GeBr + \text{Cyclohexyl-Br} \xrightarrow[\text{Ar, } T^\circ C, 10\text{ h}]{[M] (5\text{ mol}\%), \text{Mg (2 equiv.)}, \text{THF (0.5 mL)}} \text{Cyclohexyl-GeMe}_3$			
0.1 mmol	1.5 equiv.		2a
Entry	[Cu]	T/°C	Yield/%
1	none	40	24
2	none	60	25
3	Pd(OAc) ₂	40	5
4	Ni(diglyme)Cl ₂	40	8
5	Fe(acac) ₃	40	2
6	CuI	40	40
7	Cu(acac) ₂	40	33
8	CuTc	40	45
9	CuCl	40	48
10	CuSO ₄	40	52
11	CuSO ₄	60	71
12 ^a	CuSO ₄	60	80
13 ^b	CuSO ₄	60	73

^a 0.6 mL THF (tetrahydrofuran) as solvent; ^b 0.7 mL THF as solvent.

表 2 烷基三甲基锗底物拓展

Table 2 Substrates scope of alkyltrimethylgermanes

$Me_3GeBr + RBr \xrightarrow[\text{Ar, } 60^\circ C, 10\text{ h}]{CuSO_4 (5\text{ mol}\%), \text{Mg (2 equiv.)}, \text{THF (6 mL)}} RGeMe_3$			
1 mmol	1.5 equiv.		
2b, 53% (<5%)	2c, 44% (38%)	2d, 77% (18%)	
2e, 72% (48%)	2f, 39% (14%)	2g, 31% (<5%)	
2h, 53% (23%)	2i, 72% (37%)	2j, 82% (53%)	
2k, 92% (33%)	2l, 44% (7%)	2m, 50% (46%)	
2n, 75% (46%)	2o, 72% (49%)		

Isolated yields. Numbers in parentheses are yields without adding CuSO₄.

时表现出更好的兼容性. 一级烷基溴化物也可以顺利得到相应的烷基三甲基锗(2h~2o). 在同时存在烷基氯和

烷基溴时, 反应有效地兼容了烷基氯, 这为后续衍生保留了更多的可能. 此外, 酚的戊酸酯(OPiv)在反应中很稳定, 该 OPiv 基团同样也是对于预先制备的格氏试剂不能兼容的. 最后, 相比于不添加催化剂的条件, Cu 的存在有效提高了大部分底物的产率. 特别地, 非活化烷基溴底物的产率提升十分显著.

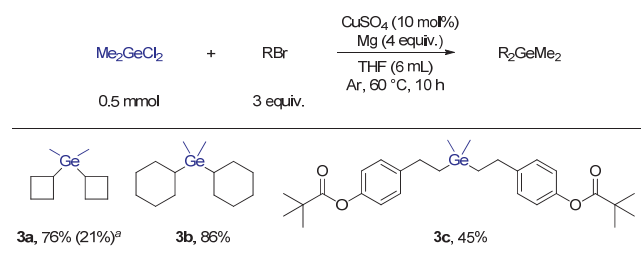
与此同时, 我们也发现 **2c** 和 **2m** 在添加 Cu 催化剂后产率并没有得到显著提升. 仔细检查 **2c** 的反应结果, 我们发现 Cu 的加入导致一部分苯基自偶联产物的生成. 此外, 有文献报道 Cu(II) 可以作为叔丁基二甲基硅醚(OTBS)的脱保护剂^[11], 这可能是导致 **2m** 产率下降的主要原因.

接下来, 我们尝试使用商业可得的 Me_2GeCl_2 与烷基溴化物反应, 发现可以同样顺利得到相应的四烷基锗化合物(表 3). 环丁基、环己基和带有 OPiv 取代基一级烷基都可以被很好地兼容. 为了进一步验证这一反应的适用性, 我们尝试使用分子内二溴代物作为底物(图 1), 1,2-二(溴甲基)苯可以以中等产率获得五元环的四烷基锗化合物(**4a**). 值得注意的是, 手性的 2,2'-溴甲基联萘在反应中表现良好, 得到七元环的烷基锗衍生物(**4b**). 高效液相色谱分析表明产物手性得到了很好的保留.

此外, 我们使用获得的烷基三甲基锗化合物 **2o** 分别进行了光催化的自由基加成和自由基偶联反应(图 2), 二者均可以较高产率获得目标产物. 这证明了本工作所发展的方法在合成化学中的应用价值.

表 3 二烷基二甲基锗合成拓展

Table 3 Substrates scope of dialkyldimethylgermanes



^a Without adding CuSO_4 .

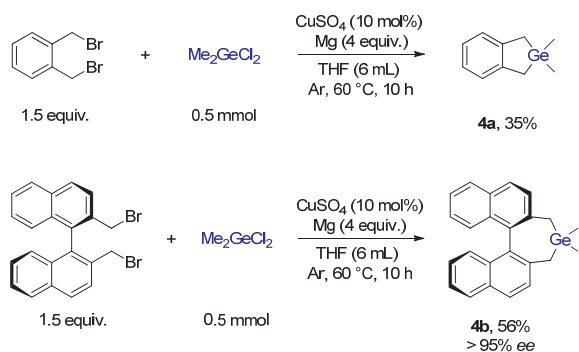


图 1 反应拓展

Figure 1 Further extension of the reaction

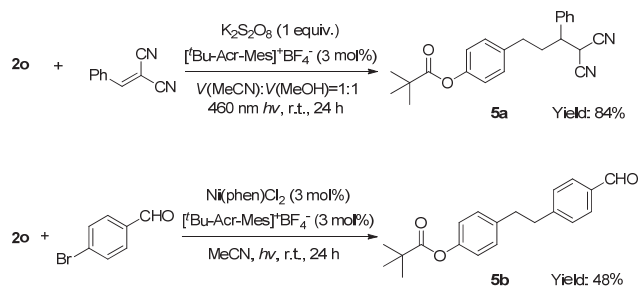


图 2 产物应用拓展

Figure 2 Applications of the product

2.3 机理研究

在底物拓展的过程中, 我们发现三级烷基溴并不能得到预期的锗化产物, Me_3GeBr 主要转化为 Me_6Ge_2 ^[12] (图 3a). 值得注意的是, 前人^[13]从 Me_3GeBr 制取 Me_6Ge_2 都需要使用 Li, K 等碱金属, 尚无使用镁粉与三甲基卤化锗反应制备 Me_6Ge_2 的报道. 我们猜测此时 Me_6Ge_2 的生成必须存在烷基卤作为镁粉的活化剂.

为进一步确认格氏试剂是否为 C—Ge 键结合所必须的中间体, 我们使用 1,2-二溴苯乙烷 **6a** 在标准条件下进行反应(图 3b), GC 检测显示 **6a** 几乎全部转化为苯乙烯, 而 Me_3GeBr 只有约一半转化为 Me_6Ge_2 . 同时, 气质联用无法检测到烷基锗化合物生成. 苯乙烯的生成可以解释为邻位有离去基团的碳负离子经历了 β 消除反应, 而苯乙烯的定量生成说明了烷基卤化物很可能优先于 Me_3GeBr 与 Mg 作用. 因此, 烷基锗化合物更可能是通过烷基格氏试剂与 Me_3GeBr 的反应得到.

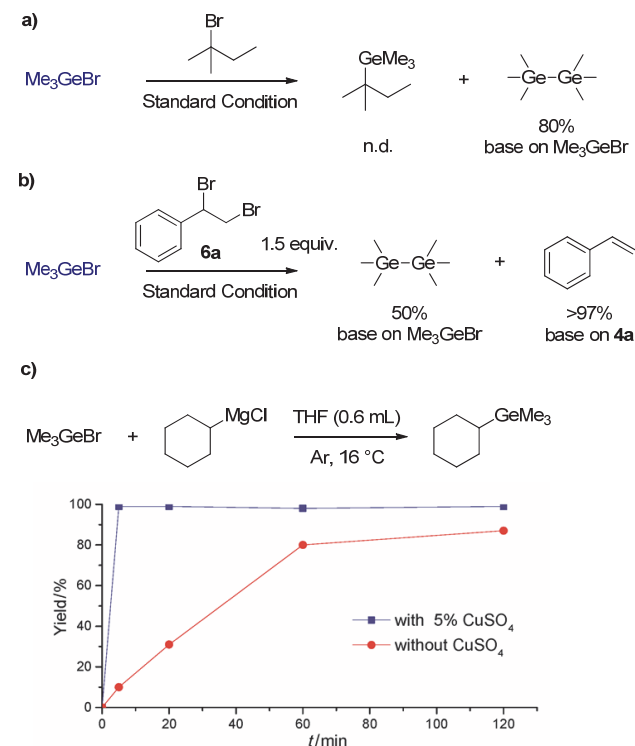


图 3 机理实验

Figure 3 Mechanism studies

随后, 我们使用商业化的环己基格氏试剂与 Me_3GeBr 反应, 通过对有无 Cu 催化剂存在条件下的反应跟踪对比, 我们发现 Cu 可以有效加速 C-Ge 键的生成, 反应在大约 5 min 时即可得到几乎定量的产率(图 3c, 蓝色曲线). 我们同时发现, 没有 Cu 催化下, 环己基格氏试剂也可以与 Me_3GeBr 反应, 但是速率明显慢得多(图 3c, 红色曲线). 同时, 两个反应体系中都检测不到 Me_6Ge_2 生成, 这也表明格氏试剂本身并不能将 Me_3GeBr 还原生成 Me_6Ge_2 .

综上, 我们可以得到以下的机理信息: 在不添加铜的原位格氏试剂反应中, 镁粉会还原 Me_3GeBr 生成 Me_6Ge_2 , 使目标烷基锗化合物的产率降低. 在添加 Cu 催化剂后, 反应仍然经由原位格氏试剂机理进行, 但 Cu 催化剂通过显著加速 C-Ge 键的生成, 有效地抑制了 Me_3GeBr 的自偶联, 从而得到目标四烷基锗化合物.

3 结论

本工作发展了一种以 Me_3GeBr 为底物, 在 Cu 促进烷基溴和单质镁原位生成格氏试剂条件下制备四烷基锗的新反应. 相比于使用预先制备的格氏试剂, 原位格氏试剂法具有更简便的可操作性和更好的官能团兼容性. 该反应最大的挑战在于单质镁在烷基溴的活化下可以促进 Me_3GeBr 自偶联生成 Me_6Ge_2 . 机理实验表明, Cu 可以显著加速 Me_3GeBr 和格氏试剂的偶联, 从而降低了 Me_3GeBr 自偶联反应的比例. 相关的机理研究还同时发展了一种 Mg 代替 Li 或者 K 从 Me_3GeBr 合成 Me_6Ge_2 的新方法.

4 实验部分

操作步骤: 向 25 mL 反应管中加入 48 mg (2 mmol) 镁粉(无需活化处理)与 8.0 mg 无水硫酸铜. 抽真空充换氩气三次后, 依次加入 6 mL 新蒸的干燥四氢呋喃, 128 μL (1 mmol) 三甲基溴化锗, 1.5 mmol 烷基溴. 将反应管立刻移至 60 $^\circ\text{C}$ 油浴锅中反应 10 h. 待反应体系冷却至室温后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 经乙醚萃取, 硫酸钠干燥, 旋干溶剂后, 通过柱色谱或减压蒸馏方法分离纯化.

References

- [1] Glockling, F. *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry Ge Organogermanium Compounds Part 2: $\text{Ge}(\text{CH}_3)_3\text{R}$ and $\text{Ge}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{R}$ Compounds*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1988**, pp. 1-295.
- [2] Xue, W.; Mao, W.; Zhang, L.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6440.
- [3] (a) Keess, S.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1898. (b) Meißner, G.; Kretschmar, K.; Braun, T.; Kemnitz, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16338. (c) de la Vega-Hernández, K.; Romain, E.; Coffinet, A.; Bijouard, K.; Gontard, G.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Jackowski, O.; Perez-Luna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17632. (d) Debrauwer, V.; Turlik, A.; Rummeler, L.; Prescimone, A.; Blanchard, N.; Houk, K. N.; Bizet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11153. (e) Queen, A. E.; Selmani, A.; Schoenebeck, F. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 406.
- [4] Su, P. F.; Wang, K.; Peng, X.; Pang, X.; Guo, P.; Shu, X. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26571.
- [5] For Ni catalyzed reductive coupling reactions, see: (a) Gu, J.; Wang, X.; Xue, W.; Gong, H. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1411. (b) Poremba, K. E.; Dibrell, S. E.; Reisman, S. E. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8237. (c) Zhang, L.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18587. (d) Duan, J.; Wang, K.; Xu, G.-L.; Kang, S.; Qi, L.; Liu, X.-Y.; Shu, X.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23083. (e) Cheng, L.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 1017 (in Chinese). (程磊, 周其林, 化学学报, **2020**, *78*, 1017.) (f) Li, Y.-Q.; Fan, Y.-H.; Jia, Q.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 350 (in Chinese). (李娅琼, 范玉航, 贾乾发, 有机化学, **2019**, *39*, 350.)
- [6] During this manuscript is under revision, Shu group reported a nickel catalyzed reductive coupling reaction between Me_3GeCl and alkyl bromide using Mn as reductant, see: Guo, P.; Pang, X.; Wang, K.; Su, P.-F.; Pan, Q.-Q.; Han, G.-Y.; Shen, Q.; Zhao, Z.-Z.; Zhang, W.; Shu, X.-Z. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1802.
- [7] Xu, Q. H.; Wei, L. P.; Xiao, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, DOI: 10.1002/anie.202115592.
- [8] Eiji, M.; Kei, M.; Masayuki, I.; Koji, H.; Hideki, Y.; Koichiro, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 1012.
- [9] For Cu catalyzed reductive coupling reaction using Mg as reductant, see: (a) Liu, J.-H.; Yang, C.-T.; Lu, X.-Y.; Zhang, Z.-Q.; Xu, L.; Cui, M.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15334. (b) Maaliki, C.; Thiery, E.; Thibonnet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 209. (c) Cheng, L.-J.; Mankad, N. P. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8036. (d) Han, B.-S.; Shi, Z.; He, H.-H.; Zhang, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 695 (in Chinese). (韩博士, 时郑, 何慧红, 张兴华, 有机化学, **2021**, *41*, 695.)
- [10] Yields of the reaction between Et_3GeCl and CyBr under the condition with/without CuSO_4 are 90% and 84% respectively. The result may be attributed to the relative inertness of Et_3GeCl towards reductive dimerization. Considering that alkyl- GeEt_3 as radical precursor would lead to the competition between ethyl radical and the target alkyl radical, this manuscript mainly focus on the synthesis of alkyl- GeMe_3 .
- [11] Bhatt, S.; Nayak, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8395.
- [12] We thus checked GC-MS result of the reactions in Table 2 and Me_6Ge_2 less than 5% was found for almost all substrates.
- [13] (a) Barrau, J.; Rima, G.; Amine, M. E.; Satgé, J. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1988**, *18*, 21. (b) Hölbling, M.; Masters, S. L.; Flock, M.; Baumgartner, J.; Hassler, K.; Robertson, H. E.; Wann, D. A. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3023. (c) Yoder, C. H.; Crouse, J. E.; Wilson, D. A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *276*, 9.

(Cheng, B.)