铂催化的炔丙醇酯的重排反应以及三级胺氮原子邻位的
C—H 官能化反应的研究

夏晓峰 李莲花 梁永民*

(兰州大学 功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 对我们研究小组近几年在铂催化炔丙醇酯的重排反应以及三级胺氮原子邻位的 C—H 官能化反应方面取得的成果进行了阶段小结. 重点从反应的设计, 反应体系中的添加剂等对反应的影响, 讨论了不同底物中炔丙醇酯的重排方式, 并对相关反应机理进行了讨论. 同时我们首次提出了非氧化条件下铂催化的交叉脱氢偶联(CDC)反应.

关键词 铂催化; 氧化脱氢反应; 串联反应; 重排反应

Platinum-Catalyzed the Rearrangement of Propargylic Esters
and C—H Bond Functionalization Adjacent to the Nitrogen of
Tertiary Amines

Xia, Xiaofeng Li, Lianhua Liang, Yongmin*

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract Our recent progress in platinum-catalyzed the rearrangement of propargylic esters and C—H bond functionalization adjacent to the nitrogen of tertiary amines is summarized. The effect of the design of the substrates and additives on these reactions is described, and the mechanisms of these reactions are also discussed. At the same time, the first oxidant-free cross-dehydrogenative coupling (CDC) reaction under platinum-catalysis is proposed.

Keywords platinum-catalysis; oxidative dehydrogenation; tandem reaction; rearrangement

过渡金属铂属于第六周期后过渡金属元素, 它除了具有一般过渡金属所具有的性质之外, 还具有特殊的路易斯酸性, 而这一性质一般由第四周期金属元素所具有的, 如 Sc, Ti, Fe, Cu, Ga 等. 这一性质的发现给该领域带来了近十几年来的迅猛发展. 大量研究成果的报道慢慢揭开了铂催化领域的神秘面纱. 在铂催化的有机化学反应中, 炔基的活化反应是研究最多、最深入的一类. 而作为一种比较特殊的炔基官能团——炔丙醇酯, 在铂催化作用下, 可以发生一系列非常有趣的转化, 从而得到各式各样的产物. 但不管反应过程如何多变, 其反应途径一般都经过如下两条, 如图 1 所示. 当催化剂活化炔基之后, 酯基容易通过五、六元环过渡态发生对 2-位和 3-位的迁移, 分别得到中间体 **Int-1** 与 **Int-2**, 同时, 两中间体又可通过 1,2-迁移来实现互变. 对于卡宾类中间

体 **Int-1**, 它还存在另一互变异构体 **Int-11**, 两者都能参与金属卡宾类的反应中. 而对于联烯中间体 **Int-2**, 它包含有 3 种偶极子互变形式, 再与不同的官能团反应时, 这些变体可以分别展现出来. 因此, 炔丙醇酯类化合物反应的过程以及生成的产物都是变化多样的^[1].

于此同时我们小组最近发现铂催化剂除了具有 π -Lewis 酸性可以活化烯炔外, 还可以作为 σ -Lewis 酸来活化三级胺的氮原子从而发生氮原子邻位的脱氢反应生成亚胺, 这些反应可以在非氧化条件下发生. 同时三级胺也可以在铂催化下, 以氧气作为氧化剂发生氮原子邻位的氧化脱氢反应, 如图 2 所示. 原位生成的亚胺可以发生一系列的官能化反应. 这一发现极大的丰富了铂催化化学^[2].

总之, 开展铂催化的炔丙醇酯的重排反应以及三级

* E-mail: liangym@lzu.edu.cn

Received January 9, 2013; revised February 1, 2013; published online February 18, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21072080).

国家自然科学基金(No. 21072080)资助项目.

图1 炔丙醇酯的重排方式

Figure 1 The routes of rearrangement of propargylic esters

图2 铂催化的氮原子邻位的脱氢反应

Figure 2 Platinum-catalyzed dehydrogenation adjacent to the nitrogen

胺氮原子邻位的 C—H 官能化反应研究是十分必要的。本文将主要综述我们近几年来在铂催化反应方面所取得的一些成果。

1 铂催化的炔丙醇酯的重排反应

1.1 铂催化炔丙醇酯发生 1,2-酯基迁移

炔丙醇酯在铂催化下可以发生 1,2-酯基迁移和 1,3-酯基迁移两种迁移方式。总结前人的工作可以看出,当炔丙醇酯连的炔基是末端炔或带吸电子取代的炔时容易发生 1,2-酯基迁移;而这些连有无电子偏向的非末端炔更倾向于发生 1,3-酯基迁移^[3]。文献中对无电子偏向的非末端炔的炔丙醇酯的 1,2-酯基迁移的研究很少报道^[4],因此对这类反应的研究很有必要。

基于上述情况,合成了 1,6-烯炔醇酯,并用它来尝试我们的设想^[5]。通过一系列条件摸索,在以甲苯为反应介质,10 mol%的 PtCl_2 为催化剂,在 80 °C 的反应条件下得到了 1,2-酯基迁移的产物。

得到了目标产物后,接着对反应底物进行了拓展。 R^1 和 R^2 不管是供电子还是缺电子芳烃,重排反应均可以发生,得到中等收率的产物。当 R^2 为杂环芳烃时,反应同样可以发生(表 1, Entry 4)。当醋酸酯换成其他取代的苯甲酸酯时,同样可以发生 1,2-酯基迁移(表 1, Entries 8~10)。当 R^1 和 R^3 是烷基取代基时,只得到了 1,3-酯基

表1 发生 1,2-酯基迁移的底物适用范围

Table 1 The scope of 1,2-OAc migration

Entry	R	R^1	R^2	Yield/%
1	Me	Ph	Ph	78
2	Me	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	79
3	Me	Ph	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	72
4	Me	Ph	Furyl	68
5	Me	Ph	2-Styryl	55
6	Me	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	53
7	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	55
8	Ph	Ph	Ph	75
9	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	Ph	Ph	85
10	3,5-Dinitrophenyl	Ph	Ph	78

迁移的联烯产物(表 2)。

根据以上反应结果,提出了如下的反应机理(图 3)。当 R^3 为氢原子时,底物在铂活化下首先发生 1,2-酯基迁移生成铂卡宾中间体 **c**;在氧原子推动下, R^3 为 H 原子时 H 原子发生 1,2-H 迁移到铂卡宾上,生成中间体 **E**;紧接着发生分子内的烯丙基迁移生成烯基酯产物。当 R^3 为烷基时,只发生了 1,3-酯基迁移(或通过两次 1,2-酯基迁移)生成了联烯酯^[6]。

1.2 铂催化炔丙醇酯发生 1,3-酯基迁移

1.2.1 铂催化炔丙醇酯化合物的[1,5]-H 迁移合成萘酚衍生物研究

作为合成化学中一项非常重要的合成手段,[1,5]-H 迁移现象受到了化学家们的广泛关注,由此引发的研究热潮不仅涉及反应的应用领域,而且还有相当数量的机理研究。除了环状体系之外,[1,5]-H 迁移还成功地被应

表 2 发生 1,3-酯基迁移的底物适用范围

Table 2 The scope of 1,3-OAc migration

Entry	Substrate 1	Product 3	Yield/%
1			83
2			93
3			87
4			65
5			55

用于链状二烯及其衍生物的 H 迁移上, 如 *cis*-1,3-dienes, *cis*-1-alkyl-2-vinylcyclopropanes 和 *cis*-1-allen-4-enes(图 4, 方程式 1~3). 然而, 传统[1,5]-H 迁移的研究都局限于双键领域, 对于其它官能团的研究很少有报道^[7]. 最近, Liu 小组^[8]利用 Ru 催化剂成功实现了 *cis*-3-en-1-yne 的[1,5]-H 迁移, 这是对炔基领域[1,5]-H 迁移研究的首例报道. 不过由于反应需要经过联烯钌中间体才能实现, 因此底物中必须含有末端炔基(图 4, 方程式 4). 这就大大限制了该反应在合成中的应用. 为此, 寻找一条实现非末端炔基官能团[1,5]-H 迁移的有效途径将是下一步的研究重心.

作为一类特殊的炔基, 在反应中, 炔丙醇酯先以 [1,2]或[1,3]-酯基迁移的方式分别形成金属卡宾中间体和联烯中间体, 然后由这两类中间体与一系列官能团反应, 生成各种各样的产物. 由于炔丙醇酯是联烯的前体, 而联烯的[1,5]-H 迁移在先前也有相应报道, 因此认为由

炔丙醇酯重排得到的中间体 **B** 也能发生[1,5]-H 迁移过程(图 4, 方程式 5). 尽管 H 迁移的位置位于联烯的 2-位碳原子上, 相比于 1,3-位, 2-位 C 在先前的报道中接受亲核进攻的情况很少见, 不过 H 迁移位置的优势可以弥补这点不足.

基于上述设想, 通过一系列的条件筛选, 发现炔丙醇酯醚类化合物 **4** 在铂催化下成功的得到了一个发生了 [1,5]-H 迁移的取代萘的产物.

接下来在最佳条件下考察了底物的适用范围(表 3). 对于炔丙位的 R 基团来说, 芳香类取代基都能给出高收率的目标产物 **5**; 特别是强富电子的 2,3-亚甲二氧基苯取代基, 甚至可以得到定量的产物 **5d**.

苯氧官能团上的保护基对反应也有一定的影响. 当使用烯丙基保护时, 反应时间可缩短至 3 h, 同时产物 **5a** 的产率达到 91%; 不过采用苯基和 THP 保护时, 只能杂环芳烃也可以应用于该反应. 在这里要指出的是, 对

图3 提出的反应机理

Figure 3 Proposed mechanism

图4 化学反应中的[1,5]-H 迁移

Figure 4 [1,5]-H shift in organic chemistry

于炔丙位连有 3 个取代基的化合物没有观察到[1,5]-H 迁移现象, 这可能与 3 级炔丙醇酯的不稳定性有关。

得到中等收率的目标产物。苄基保护的化合物 **4m** 在反应 3 h 后可分离得到 14% 的产物 **5a**, 同时还有 84% 的未消除产物 **6b**, 化合物 **6b** 依然是 *cis* 构型; 如果延长反应时间至 13 h, 那么化合物 **6b** 可以完全转化为产物 **5a**(表 4, Entry 4)。另外对于硅醚保护的化合物 **4n** 与 **4o**, 反应可以高收率地得到单一未消除产物 **6c** 和[1,7]-H 迁

表3 Pt(II)催化炔丙醇酯[1,5]-H 迁移反应的底物适用范围
Table 3 Scope of substrates for Pt(II)-catalyzed [1,5]-H transfer of propargylic esters

(2)		PtCl₂, CO (101 kPa) toluene, 85 °C			
(3)					
(4)					
(5)					
Entry	R	R¹	X	Product	Yield/%
1	Ph	H	H	4a	5a 87
2	<i>p</i> -ClC₆H₄	H	H	4b	5b 88
3	<i>p</i> -CH₃C₆H₄	H	H	4c	5c 68
4	2,3-Methylenedioxy	H	H	4d	5d 96
5	Vinyl	H	H	4e	5e 56
6	2-Furanyl	H	H	4f	5a 81 5f 52
7	Ph	H	Cl	4g	5g 93
8	Ph	Ph	H	4h	5h 87
9	Ph	CH₃	H	4i	5i 55 7 32

移产物 **7a**。在这一反应中, 羟基的简单 TBS 上保护和脱保护过程, 反应的高立体选择性以及产物 **6** 的双环结构中含有三个可修饰活性官能团, 这些都为反应的实用性提供了很好的条件。

表 4 保护基效应考察

Table 4 Investigating the effects of the protecting groups

Entry	R	R ¹	4	Product	Yield/%
1	Allyl	H	4j	5a	91
2	Ph	H	4k	5a	65
3	THP	H	4l	5a	53
				5a	14
4	Bn	H	4m	6	84
				5a	94
5	TBS	H	4n	6c	93
6	TBS	CH ₃	4o	7	81

前面的例子研究的都是苄位连有 O 原子的反应, 在这里我们以吡咯烷酮为例来探索 N 原子对 H 迁移的影响. 从图 5 中我们可以看到, N 取代的苄位仍然能够发生[1,5]-H 迁移过程, 并且吡咯烷酮基团不影响环化的进行, 不过消除过程受到了阻碍. 当然, 从产物的实用性来看, 生成未消除产物更具有合成价值. 最佳的 Pt 催化体系以及阳离子 Au 体系都能催化该反应, 不过都只得到中等收率的产物.

图 5 N 原子对 H 迁移影响的考察

Figure 5 Investigating the effect of H transformation from N atom

为了研究该反应的机理, 进行了氘代实验研究, 如图 6 所示. 通过苄位和甲基的氘代可以分析出 H 原子在迁移过程中的运动轨迹. 为此分别合成了苄位氘代化合物 d₁-4i 与甲基氘代的 d₃-4i. 原料 d₁-4i 的实验数据显示: 苄位的氘迁移到了酯基的 β-位, 而在[1,5]-H 迁移过程中, H 原子就是转移到了该位置. 另外对化合物 d₃-4i 的研究显示: 环化产物 d₃-5i 上的甲基保留了完整的 3 个氘原子; 而在产物 d₃-7 中, 甲基上的一个氘转移到了酯基

的 γ-位. 这表明该位置的氘转移替代了环化的进行.

在上面一系列实验数据的基础上, 提出了可能的反应机理, 如图 7 所示. 在 Pt 催化下, 炔丙醇酯首先发生重排生成联烯中间体 C. 随后发生苄位 H 对联烯 2-位 C 的[1,5]-H 迁移, 生成共轭的三烯化合物 D, 在这一过程中, 苄位的杂原子可能起到一定的推动作用. 由于中间体 D 正好符合[4+2]反应的模式, 在加热条件下很容易发生 6-π 环化生成化合物 E; 进一步发生消除脱醇便得到了目标产物 d-5i. 而当苄位连有甲基时, 中间体 D 上的甲基 H 正好与共轭体系处在[1,7]-H 迁移的位置; 发生迁移后便能得到产物 d-7. 在机理中, H 转移的位置与前面氘代实验的结果完全相符.

图 6 氘代实验

Figure 6 D-labeled experiment

图 7 反应的可能机理

Figure 7 Possible mechanism

由于反应在生成产物 6 时具有高度 cis 构型选择性, 为此对反应的立体化学也进行了研究. 原料 4 在酯基重排后生成联烯中间体, 由于 Pt 催化剂选择性在位阻小的位置与联烯和酯基配位, 此时就形成了两种构象 G 和 G'. 在这两种中间体中, 由于 Pt 催化剂的阻挡作用, 迁移会选择性地发生在与 Pt 处于反侧的 H 原子上, 这样两种构型经转化后便得到了同一立体化学的 H. 最后, 高立体选择性的 6-π 环化得到单一 cis 构型产物 6 (图 8).

图 8 反应的立体化学研究

Figure 8 Studying the stereochemistry of the reaction

1.2.2 铂催化炔丙醇酯化合物的[1,5]-H 迁移合成四氢喹啉衍生物研究

在前面研究的基础上, 当将三级胺组装到炔丙醇酯底物中并对官能团位置进行了调整后, 同样得到了 N 原子邻位发生[1,5]-H 迁移的产物^[10]. 与前面反应不同的是, 氢迁移到联烯的 C-1 位, 如图 9 所示. 于是对底物的适用范围进行了拓展, 可以合成一系列四氢喹啉衍生物. 为了进一步证明该类反应的机理以及 H 迁移到的位置, 同样也进行了氘代实验, 如图 10 所示. 结果表明 N 原子邻位的氢确实发生了迁移, 并且迁移到了联烯的 C-1 位.

图 9 [1,5]-H 迁移合成喹啉

Figure 9 The synthesis of quinoline via [1,5]-H transfer

1.2.3 铂催化炔丙醇酯发生 1,3-酯基迁移参与 Diels-Alder 反应

铂催化炔丙醇酯发生 1,3-酯基迁移后可以原位生成联烯, 可以再参与跟烯烃、炔烃的环化反应生成环状化合物. 为此设想将 1,6-烯炔和炔丙醇酯组装到一个分子中, 希望 1,6-烯炔与原位生成的联烯发生串联环化反应. 于是合成了烯炔底物 **8**, 在 PtCl_2 催化下得到了一个二芳

图 10 氘代实验

Figure 10 D-labeled experiment

基酮的产物 **9**, 如图 11 所示. 而在金催化剂催化下只能得到少量的产物^[11].

图 11 Diels-Alder 反应的适用范围

Figure 11 The scope of the substrate in Diels-Alder reaction

紧接着对反应的底物进行了拓展, 发现芳基上的供电子取代基更有利于反应的进行, 得到更高的产率. 当炔丙醇酯连的炔为末端炔时, 反应并不能发生. 这有可能是由于末端炔丙醇酯只发生 1,2-酯基迁移, 不能生成联烯, 从而终止了反应. 同时发现不管是氧连的还是氮连或碳连的烯炔均可以发生该类反应, 如图 11.

对于该反应的历程提出了一个可能的机理, 如图 12. 底物 **8** 在铂催化下炔丙醇酯发生 3,3 重排, 原位生成的联烯中间体 **A**. 被铂活化的中间体 **A** 再发生分子内的类 D-A 型的环化反应, 生成过渡态 **D**. 再发生芳构化生

成最终的芳基酮的产物 **9**。

图 12 可能的反应机理
Figure 12 Possible mechanism

2 铂催化的三级胺 N 原子邻位的 C—H 官能化反应

2.1 非氧化条件下铂催化的三级胺 N 原子邻位的 C—H 官能化反应

含 N 杂环是许多具有生物活性化合物的重要结构,也是不对称领域构筑手性配体的重要单元. 在许许多多 N 原子邻位官能团化的方法中,通过 C—H 键的直接活化来构建碳碳键、碳杂键是最理想的选择. 在过去几十年中,这一方向的研究已经得到了初步而迅速的发展,一系列实现 N 原子邻位 C—H 键活化的方法已被报道,其中包括通过锂试剂来实现 α -位的锂化、通过自由基的方法来实现活化、过渡金属直接参与 C—H 键的活化以及通过 C—H 键的氧化来实现氧化偶联^[12]. 虽然这方面的研究已经很深入,但路易斯酸铂催化的氧化偶联还没有报道. 这里将介绍一种以 Pt(II)/H⁺体系来实现氧化脱氢的新方法^[2a]. 拟采用二价铂催化剂来实现三级胺的氧化,同时将体系中存在的微弱 H⁺作为 H 受体;在整个过程中,铂催化剂得到了循环, H₂ 是唯一副产物,如图 13.

由于芳基取代的四氢异喹啉转化后生成的亚胺中间体相对稳定^[13],因此在优化条件中,选用四氢异喹啉作为底物,同时为了排除氧气的影响(在有氧情况下,反应效果相对更好),反应在 Ar 下进行. 经过一系列条件优化后,发现水对反应特别重要. 从后面的机理研究中也可以看到,这一现象可以归结于 H₂O 在反应中促进了 H 转移过程的发生. 另外,添加弱酸性和弱亲核性的六氟异丙醇(HFIP)可以提高反应的效率和收率. 在对酸

图 13 新型交叉脱氢偶联(CDC)反应的策略

Figure 13 New strategy for cross-dehydrogenative coupling (CDC) reaction

效应的进一步研究中发现,较强的酸性将对 N 原子上电子转移起到抑制作用,而弱酸性的 5 Å 分子筛可以给出最好的效果. 而在没有催化剂存在条件下,反应并不能发生.

随后,在最佳条件下,对反应的适用性进行了考察,如表 5 所示. 四氢异喹啉类衍生物在反应之后都能得到很高收率的目标产物,在这里,底物的电子效应与位阻效应表现并不明显(**11a**~**11e**, **12a**~**12d**). 对于哌啶类衍生物,尽管对于它的直接官能团化到目前为止还是个

表 5 PtCl₂ 催化下三级胺与硝基烷烃发生 CDC 反应

Table 5 PtCl₂ catalyzed CDC reaction of tertiary amines with nitroalkanes

$\text{R}^1\text{N}(\text{R}^2)\text{CH}(\text{R}^3)\text{H} \xrightarrow[\text{RCH}_2\text{NO}_2/\text{H}_2\text{O (V:V = 10:1), 85}^\circ\text{C}]{10 \text{ mol\% PtCl}_2, 5 \text{ \AA MS, Ar}} \text{R}^1\text{N}(\text{R}^2)\text{CH}(\text{R}^3)\text{NO}_2$	
10	11, 12
Product (yield, time)	
	11a (80%, 10 h)
	12a (80%, 24 h)
	11b (85%, 24 h)
	12b (85%, 16 h)
	11c (71%, 15 h)
	12c (74%, 15 h)
	11d (84%, 48 h)
	12d (54%, 18 h)
	11e (78%, 15 h)
	11f (73%, 10 h)
	11g (85%, 24 h)
	11h (75%, 16 h)
	11i (dr = 1.7:1, 96%, 30 h)

很具挑战的课题,但是在该体系中可以高收率、高选择性地实现哌啶 α -位的选择性单官能团化,苯基邻位的大官能团并不影响反应的进行(**11f**, **11g**). 芳基取代的四氢吡咯类衍生物也能顺利反应,相比于先前的报道,反应可以得到单一的单官能团化产物(**12h**). 而对于苯基取代的脯氨酸,反应可以高选择性地发生在 5-位,得到收率高达 96% 的偶联产物 **12i**,同时极易氧化的羟基在体系中可以稳定存在.

除了硝基烷烃之外,体系还可以用于三级胺与活性亚甲基之间的偶联,如表 6. 丙二酸酯类化合物具有相对较高的活性,同时小基团的甲酯效果相对较好. 此外,在这里首次实现了酮酸酯在 CDC 反应中的应用,尽管只能得到中等收率的产物. 同时对三级胺与简单非活性酮的偶联也进行了研究,如图 14. 为了使反应能够顺利进行,往体系里添加了催化量的脯氨酸,脯氨酸的作用是作为有机催化剂活化酮,从而生成亲核性更强的烯胺中间体.

表 6 PtCl_2 催化下三级胺与活性亚甲基的 CDC 反应

Table 6 PtCl_2 -catalyzed CDC reaction of tertiary amines with active methylene

相比于先前报道的所有 CDC 反应,为了亚胺离子中间体的生成,氧化剂在体系中是必须的. 而在该体系中,并没有传统意义上的氧化剂加入. 当然,如果扩大氧化还原反应的范围,三级胺在氧化脱H生成亚胺过程中必定存在一种 H 接受体,而该受体就替代了氧化剂. 考虑体系中具有该潜力的一些官能团以及反应的现象,推断认为在 H_2O 存在下 H^+ 可能起到了这个作用,于是进行了氘代实验并检测到了氢气的生成. 如图 15 所示,

图 14 PtCl_2 催化下三级胺与简单非活性酮的偶联
Figure 14 PtCl_2 -catalyzed coupling of tertiary amines with simple non-activated ketones

图 15 Inficon Transceptor 2 检测氢气的结果

Figure 15 Results of the H_2 detection by using Inficon Transceptor 2

H is the fragment of H_2 and HD during the detection. (a) Spectra was obtained when $\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=10:1$) was used. (b) Spectra was obtained when $\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{D}_2\text{O}$ ($V:V=10:1$) was used

左边的图是 $\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=10:1$) 体系的检测结果,很明显可以看到有 H_2 生成;右图是 $\text{CH}_3\text{NO}_2/\text{D}_2\text{O}$ ($V:V=10:1$) 的检测结果,从中可以看到,当将 H_2O 换成 D_2O 之后,体系中除了 H_2 之外,还有少量 HD 的生成,这一结果更证实了 H^+ 与 H_2O 之间的密切关系,并且在实验过程中发现,两者对反应的效果都有很大影响.

基于前面的实验数据,提出了反应的可能机理,如图 16 所示. 由于水是 Pt(II) 的良好配体,因此在氘水环境中催化剂可能以 $[\text{Pt}]$ 的形式存在. 当 N 原子上的孤对电子对 $[\text{Pt}]$ 发生配位之后形成了配合物 **15-A** 以及它的等

价式 **15-B**; 在这里, Pt 促进 N 原子上的单电子向 N 原子邻位 H 的转移, 成功实现了三级胺到亚胺离子中间体的转化, 同时得到还原性较强的 Pt—H 键; 在氧化剂如 O₂ 等的存在下, 该键可以被氧化成 OH, 而在 H⁺ 环境中则以 H₂ 的形式释放出来; 在 H₂ 的形成过程中, H₂O 可能起到离子通道的作用, 催化了 H 转移过程. 最后亲核试剂对亚胺离子的捕获便得到了一系列目标产物.

图 16 可能的机理

Figure 16 Possible mechanism

2.2 氧气氧化下铂催化的三级胺 N 原子邻位的 C—H 官能化反应

2.2.1 与硝基烯发生 Michael 加成

前面报道了非氧化条件下铂催化的 CDC 反应, 在条件优化中发现氧气能够加速该反应, 于是接着对氧气作为绿色氧化剂氧化下铂催化的 CDC 反应进行了研究. 在以硝基烯为底物来研究该类反应时, 在实验中意外的发现没有得到邻位官能化的产物, 而是得到了 β 位发生加成的烯胺的产物^[2b]. 认为该反应可能是通过以下途径进行的: 首先三级胺在铂催化氧气氧化下发生 N 原子邻位的氧化脱氢生成亚胺离子中间体; 亚胺离子中间体再脱质子重排为烯胺中间体; 烯胺中间体再与硝基烯发生 Michael 加成, 再脱质子生成最终 β 位烷基化的产物, 如图 17.

利用该方法可以合成各种取代的环状烯胺. 实验发现不管是吸电子的还是供电子的芳基硝基烯都可以参与该反应. 烷基硝基烯以及含杂环的硝基烯在反应中也适用, 只是得到相对低一点的收率. 三级胺芳基上的取代基的适用性也很好, 均可以得到中等产率的目标产物, 如表 7.

图 17 可能的反应途径

Figure 17 Possible reaction route

表 7 铂催化 *N*-芳基哌啶与硝基烯发生 Michael 加成消除反应
Table 7 Platinum-catalyzed Michael addition-elimination of *N*-aryl piperidines with nitroolefins

Entry	R ¹	R ²	Time/h	Yield/%
1	H	Phenyl	13	70
2	H	4-Methylphenyl	14	65
3	H	3-Methylphenyl	16	61
4	H	2-Methylphenyl	14	46
5	H	4-Chlorophenyl	16	56
6	H	3-Chlorophenyl	19	54
7	H	2-Chlorophenyl	16	67
8	H	4-Methoxyphenyl	14	40
9	H	2-Furyl	14	41
10	H	Cyclohexyl	21	20
11	4-Methyl	Phenyl	15	55
12	3-Methyl	Phenyl	14	58
13	4-Methoxyl	Phenyl	15	71
14	3,4-Dimethyl	Phenyl	15	52
15	4-Chloro	Phenyl	15	43
16	3-Chloro	Phenyl	14	32
17	4-Bromo	Phenyl	15	40
18	4-Methyl	4-Chlorophenyl	14	61
19	4-Methyl	2-Chlorophenyl	14	68
20	4-Methyl	4-Methylphenyl	14	47

如图 18 所示, 原位生成的烯胺与亲电试剂发生加成后将生成亚胺中间体, 可以再接受亲核试剂的进攻. 接着将邻羟基硝基烯引到反应中, 在铂催化下得到了一系列 chromano[2,3-*b*]piperidine 衍生物, 如表 8.

2.2.2 与水杨醛发生 aldol 环化开环反应

既然原位生成的烯胺可以与硝基烯发生加成反应, 那么原位生成的烯胺也可以与羰基化合物发生 aldol 缩

图 18 Michael 加成环化反应的设计

Figure 18 Design for Michael addition-cyclization

表 8 铂催化 *N*-芳基哌啶和硝基烯酚发生 Michael 加成环化反应Table 8 Platinum-catalyzed Michael addition-cyclization of *N*-aryl piperidines with nitrovinylphenols

Entry	R ¹	R ³	Time/h	Yield/%
1	H	H	19	65
2	4-Methoxyl	H	19	57
3	4-Methyl	H	22	62
4	4-Bromo	H	22	52
5	3,4-Dimethyl	H	19	59
6	3-Methyl	H	22	52
7	3-Chloro	H	25	48
8	4-Chloro	H	22	56
9	2-Benzyl	H	21	65
10	H	5-Methoxyl	20	62
11	H	5-Methyl	21	50
12	H	3-Methyl	22	29

合反应. 于是将水杨醛引入反应中, 希望得到缩合环化的产物. 实验结果表明得到了一个香豆素的衍生物^[2c]. 产物的结构是由单晶确定的. 香豆素类的衍生物具有很好的药物活性和生物活性, 比如华法令就具有很好的抗凝血活性. 而该合成方法学就提供了一种新的合成复杂香豆素衍生物的方法.

在前面工作的基础上对反应条件进行了优化, 发现额外添加的各种路易斯酸和质子酸能够有利于 aldol 缩合反应的发生, 比如 Sc(OTf)₃, Cu(OTf)₂、苯甲酸以及稀盐酸等. 其中 Sc(OTf)₃ 得到了最好的收率.

带有不同取代基的水杨醛都可以发生反应, 得到中等收率的产物. 三级胺芳基上的取代基对反应的影响不是很大. 五元环的三级胺也可以参与该反应, 可能由于环张力的原因只得到了百分之二十几的收率. 为了进一步说明该反应的应用性, 对脯胺醇以及脯胺醇衍生物也进行了研究. 实验中得到了手性保持的氨基醇的香豆素

衍生物. 通过该实验同时可以得到另外一个信息, 即 *N* 原子邻位取代基多的一边不容易发生氧化脱氢. 只有这样产物的光学活性才得以保留, 如图 19.

图 19 反应的应用

Figure 19 The application of the reaction

根据以上的这些反应现象提出了如下的反应机理, 如图 20. 原位生成的烯胺于水杨醛发生 aldol 缩合反应, 生成亚胺中间体 **D**. 紧接着发生分子内的环化生成中间体 **E**. 由于中间体 **E** 在反应体系中不能稳定存在, 脱去一分子水生成中间体 **F**. 再发生 *N* 原子邻位及烯丙位的氧化脱氢, 得到亚胺中间体 **H**. 再发生水解开环得到香豆素的衍生物.

3 结论与展望

由于炔丙醇酯重排反应的多样性, 利用重排后原位生成的联烯以及卡宾中间体, 可以与许多化合物发生一系列官能化反应, 得到许多传统合成方法不易得到的产物. 同时重排反应可以减少合成目标产物的合成步骤, 减少废弃物的排放, 具有很好的原子经济性, 许多炔丙醇酯的重排反应已经应用到了全合成中. 虽然炔丙醇酯的重排反应已经得到了很好的发展, 但离系统化的研究还有很大的距离, 尤其是如何更好的控制重排的方式, 让重排反应按照我们希望的方式发生.

虽然我们实现了铂催化的三级胺的 CDC 反应, 但是由于底物的适用范围太窄, 反应局限性太大, 阻碍了该类反应的应用. 如何让更简单的三级胺以及二级胺也能在铂的催化下发生氧化脱氢; 进一步加深对铂催化的氧化脱氢机理的研究, 揭开铂催化该类反应的本质; 这些难题有待我们更深入的探究.

图 20 可能的反应机理

Figure 20 Possible mechanism

作者简介

梁永民教授, 1989 年 7 月毕业于陕西师范大学化学系, 1992 年 6 月毕业于兰州大学化学系获硕士学位, 同年留有机化学教研室任教, 1998 年 12 月获得理学博士学位. 2001 年至 2002 年在台湾清华大学化工系进行合作研究, 2002 年 6 月至 2006 年 2 月受聘中国科学院兰州物理化学研究所“百人计划”特聘研究员. 2003 年 1 月被聘为兰州大学化学化工学院教授. 现任兰州大学化学化工学院大学化学实验中心主任、国家“有机化学创新群体”学术骨干成员、化学化工学院副院长. 在国内外重要学术刊物上已发表学术论文 300 多篇, 其中 184 篇发表在重要的 SCI 刊物上. 主要研究领域: (1)均相催化; (2)不对称催化; (3)活性天然产物全合成; (4)有机材料化学.

夏晓峰博士, 2008 年毕业于江苏师范大学化学化工学院应用化学专业, 同年 9 月到兰州大学攻读有机化学

硕士学位, 2010 年转为博士. 主要研究方向: 过渡金属催化的串联环化反应、偶联反应、C—H 活化反应.

李莲花工程师, 2006 年毕业于兰州大学化学化工学院, 获有机化学硕士学位, 同年 7 月留校任教, 教职于化学化工学院大学化学实验教学中心, 2012 年攻读兰州大学化学化工学院有机化学专业在职博士. 目前主要研究方向: 过渡金属催化的串联环化反应、偶联反应、C—H 活化反应.

References

- [1] (a) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3208.
(b) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genét, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4268.
(c) Fürstner, A.; Davies, P.W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3410.
(d) Marco-Contelles, J.; Soriano, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1350.
(e) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271.
(f) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5916.
- [2] (a) Shu, X.-Z.; Yang, Y.-F.; Xia, X.-F.; Ji, K.-G.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4077.
(b) Xia, X.-F.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Yang, Y.-F.; Ali, S.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2893.
(c) Xia, X.-F.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Ali, S.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 342.

- [3] (a) Li, G.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3740.
(b) Shi, X.; Gorin, D. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5802.
(c) Amijs, C. H. M.; Lopez-Carrillo, V.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4021.
(d) Blaszykowski, C.; Harrak, Y.; Goncalves, M.-H.; Cloarec, J.-M.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3771.
- [4] Zheng, H.; Zheng, J.; Yu, B.; Chen, Q.; Wang, X.; He, Y.; Yang, Z.; She X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1788.
- [5] Ji, K.-G.; Shu, X.-Z.; Chen, J.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Lu, L.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3919.
- [6] Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.
- [7] Spangler, C. W. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187.
- [8] (a) Odedra, A.; Datta, S.; Liu, R. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3289.
(b) Datta, S.; Odedra, A.; Liu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11606.
- [9] Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Zhao, S.-C.; Zheng, Z.-J.; Chen, J.; Lu, L.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10556.
- [10] Xia, X.-F.; Song, X.-R.; Wang, N.; Wei, H.-L.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 560.
- [11] [11] Lu, L.; Liu, X.-Y.; Shu, X.-Z.; Yang, K.; Ji, K.-G.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 474.
- [12] (a) Beak, P.; Lee, W.-K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109.
(b) Snieckus, V.; Cuevas, J.-C.; Sloan, C. P.; Liu, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896.
(c) Suga, S.; Suzuki, S.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 30.
(d) Chatani, N.; Asaumi, T.; Ikeda, T.; Yorimitsu, S.; Ishii, Y.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12882.
(e) Chatani, N.; Asaumi, T.; Yorimitsu, S.; Ikeda, T.; Kakiuchi, F.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10935.
(f) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
(g) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.
- [13] Boess, E.; Schmitz, C.; Klusmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5317.

(Lu, Y.)