自由基极性反转策略实现的烯烃烷基化反应

韦榕标 鲍红丽*

(中国科学院福建物质结构研究所 福州 350002)

Polarity Umpolung Strategy for the Radical Alkylation of Alkenes

Wei, Rongbiao Bao, Hongli*

(Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002)

烯烃是石油产业的副产物, 廉价易得, 在工业生产及科学研究中广泛应用. 近年来, 由于烯烃的双官能团化可以同时构建两个新的化学键受到越来越多的关注, 其已成为合成化学中重要的策略来构建结构复杂多样、官能团丰富的有机化合物. 尽管在该领域有很多突破, 烯烃化合物的烷基化双官能团化反应却仍然存在一些问题需要解决. 比如, 使用过渡金属催化剂时, 存在 β -H 的烷基与金属结合后生成的 $M-C(sp^3)$ 中间体易发生 β -H 消除反应, 从而得不到烯烃双官能团化反应产物^[1]. 近些年, 随着自由基化学的长足发展, 烯烃化合物的自由基烷基化反应为上述问题提供了一种快捷而有效的方法.

总体上, 烯烃的自由基烷基化反应主要有两种模式. 一种是极性匹配模式(Polarity-Matched Mode): 即亲核的烷基自由基对缺电子的烯烃进行自由基加成(Giese 反应)^[2]. 另一种模式为 p - π 共轭辅助模式(p - π Conjugation Assisted Mode)^[3-6]. 烷基自由基进攻烯烃, 再通过 p - π 共轭作用得到热力学上稳定的自由基中间体, 比如常见的苄基自由基中间体. 因此, 上述两种模式均只对特异性的烯烃化合物有较好的效果, 而非活化的非特异性的烯烃则效果不佳. 目前对此类非活化的非特异性的普通烯烃的烷基化反应仍具有挑战.

苏州大学化学学院朱晨课题组近些年利用自由基迁移策略开发了一系列高效的烯烃自由基双官能团化反应^[7], 并创造性地发展了一种全新的对接-迁移模式(docking-migration strategy)^[8]. 最近, 在前期工作的基础上, 朱晨课题组^[9]实现了上述具有挑战的普通烯烃的自由基烷基化反应. 作者巧妙地将烷基基团连接在砷基上, 利用对接-迁移模式和自由基物种的极性反转策略, 实现了光引发的普通烯烃的自由基烷基化双官能团化

反应(Scheme 1).

图1 自由基介导的烯烃烷基化

Scheme 1 Radical-mediated alkylation of alkenes

该反应不但适用于普通烯烃的自由基烷基化反应, 而且也能拓展至自由基烷基芳基化反应. 研究发现, 硫醇的作用至关重要, 因为它既可以为反应提供氢源, 又可以作为反应的内在还原剂. 无机碱的添加可中和原位生成的氢溴酸, 从而显著提高产物收率. 在烯烃的自由基烷基芳基化反应中, 路易斯酸(比如 $LiCl$)可以与双官能团试剂相互作用, 从而改善此试剂的反应活性. 值得注意的是, 在日光照射下烯烃的自由基烷基芳基化反应也能进行, 很好地证明其极佳的反应效率和生态相容性.

对烯烃化合物的自由基烷基芳基化和烷基芳基

* Corresponding author. E-mail: hlbao@fjirsm.ac.cn. Published online May 4, 2020.

化反应的底物范围的考察结果表明, 该方法具有广泛的底物范围和出色的官能团耐受性(Scheme 2). 而且, 除了普通烯烃, 活化烯烃也能实现此自由基烷基化反应. 研究表明, 由于末端烯烃具有较高的电子密度和较小的空间位阻, 在烷基自由基加成步骤中, 末端烯烃相比于 α,β -不饱和烯烃和内烯具有更好的化学选择性. 其次, 在体系中加入 D_2O 时, 反应能以优良的氘代率得到氘代烷基化产物. 复杂的天然产物或药物衍生物在该体系下也能顺利实现自由基烷基化反应. 此外, SO_2 分子脱除后生成的新烷基自由基还可以再次被其他自由基捕集剂拦截, 从而实现多官能团加合物的形成.

通过反应物氧化还原电势的测定并结合荧光淬灭实验, 推测反应中激发态的铈催化剂 $\text{Ir}^{\text{III}*}$ ($E_{1/2}^{\text{III}*/\text{IV}} = -1.73 \text{ V vs. SCE}$) 是被砷基化合物氧化淬灭的. 光开/关实验表明反应的主要途径可能是自由基链反应. 拉曼试验观察到了 $\text{S}-\text{Br}$ 和 $\text{S}-\text{S}$ 键信号, 进一步证明反应可能为链式反应. 此外, 计算表明双官能团化试剂中砷基的

存在对于溴原子的攫取至关重要,这可能是因为砷基能够稳定溴攫取后得到的自由基中间体.

根据实验及计算结果, 作者提出了一种可能的反应机理(Scheme 3). 光催化剂吸收光子被激发, 进而还原化合物 **1** 或 **9** 的 C—Br 键, 生成的烷基自由基 **A** 随后引发自由基串联反应. 首先, 物种 **A** 对烯烃亲电加成生成自由基 **B** 物种. 自由基 **B** 随后被杂芳基或脞基捕获, 发生分子内迁移得到中间体 **C**. 中间体 **C** 释放一分子 SO₂ 后得到中间体 **D**. 接着中间体 **D** 与硫醇反应得到产物. 同时, 新生成的巯基自由基与双官能试剂 **1** 或 **9** 反应直接生成自由基物种 **A**, 使得自由基链反应得以继续进行.

总结, 朱晨课题组利用自由基性反转策略, 实现了具有挑战的普通烯烃的烷基化官能团化反应. 反应条件温和, 官能团耐受性好, 底物广泛, 机理研究清晰, 具有启发性. 此方法为扩展脂肪族骨架提供了一种有效的方法.

图式 2 部分底物拓展
Scheme 2 Part of the substrate scope

图式 3 可能的催化机理

Scheme 3 Possible reaction mechanism

References

- [1] Luh, T.-Y.; Leung, M.-K.; Wong, K.-T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187.
- [2] Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, *23*, 69.
- [3] Jian, W.; Ge, L.; Jiao, Y.; Qian, B.; Bao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3650.
- [4] Qian, B.; Chen, S.; Wang, T.; Zhang, X.; Bao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13076.
- [5] Bunescu, A.; Ha, T. M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10555.
- [6] Bao, X.; Yokoe, T.; Ha, T. M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3725.
- [7] Wu, X.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9747.
- [8] Yu, J.; Wu, Z.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 17156.
- [9] Liu, J.; Wu, S.; Yu, J.; Lu, C.; Wu, Z.; Wu, X.; Xue, X. S.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8195.

(Cheng, F.)