氢键催化的脂肪醚 C—O/C—O 键闭环复分解反应构建含氧杂环化合物

戚朝荣 江焕峰*

(华南理工大学化学与化工学院 广东省功能分子工程重点实验室 广州 510641)

Hydrogen-Bonding Catalyzed Ring-Closing C—O/C—O Metathesis of Aliphatic Ethers for the Construction of O-Heterocycles

Qi, Chaorong Jiang, Huanfeng*

(Key Laboratory of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640)

无金属催化由于能避免金属对合成化合物的污染,在有机合成中占有重要的地位. 其中,氢键催化是实现这一目标的有效途径,但是它取决于催化系统能否形成氢键^[1]. 离子液体是一种由有机阳离子和有机或无机阴离子组成的室温熔融盐,通过对阳离子和阴离子的结构的精准设计可以获得独特的性能,因而在催化领域具有广泛的应用^[2]. 近年来,通过氢键作用实现离子液体在有机反应中的高效催化引起了化学家的关注^[3]. 在这些反应中,离子液体既充当反应溶剂又作为催化剂,但不足之处是产物的分离过程通常比较复杂. 如果反应体系能自动分成离子液体相和产物相两相,将能克服这一缺点,使产物的分离变得简单. 但目前还没有类似的报道.

四氢呋喃、四氢吡喃、吗啉以及二氧六环等是重要的含氧杂环化合物,在化学工业中用途广泛^[4]. 发展高效合成含氧杂环化合物的新方法一直是有机合成化学研究的热点. 2018 年 Morandi 课题组^[5]首次报道了铁催化的脂肪醚 C—O/C—O 键闭环复分解反应,为构建含氧杂环化合物提供了一种新颖的方法. 但该反应在有机溶剂中进行,存在催化效率不高、产物分离纯化困难这些问题. 因此,发展简单而高效的催化体系仍然是一个重要的课题.

中国科学院化学研究所刘志敏课题组一直致力于发展离子液体催化而无金属参与的有机反应^[6-8]. 最近,刘志敏课题组利用 SO₃H 功能化的咪唑基三氟甲磺酸盐离子液体作为催化剂,成功地实现了非均相催化脂肪醚 C—O/C—O 键闭环复分解反应,为合成含氧杂环化合物提供了一条绿色高效的途径(图 1)^[9]. 在该反应中,生

成的产物与催化剂互不相溶,通过简单的相分离便可实现产物和催化剂的分离.

图 1 离子液体催化的脂肪醚 C—O/C—O 键闭环复分解反应两相体系示意图

Figure 1 Biphasic reaction system of ring-closing C—O/C—O metathesis of aliphatic ethers over IL catalyst

作者以 1,5-二甲氧基戊烷为模板底物测试了不同种类离子液体的催化活性,发现 1-丁基磺酸-3-甲基咪唑三氟甲磺酸盐([SO₃H-BMIm][OTf])催化性能最好,添加 10 mol% 的催化剂在 120 °C 反应 15 h 就能以 94% 的核磁共振收率、90% 的分离收率得到四氢吡喃产物,且二甲醚是唯一的副产物. 值得指出的是,这一结果优于 Morandi 课题组之前报道利用 Fe(OTf)₃ 作为催化剂得到的最好结果. 如果将 [SO₃H-BMIm][OTf] 的阴离子换成三氟乙

* Corresponding author. E-mail: jianghf@scut.edu.cn. Published online June 12, 2020.

酸根、硫酸氢根、磷酸二氢根或氯离子, 催化活性则非常低或者没有活性. 羧基功能化的离子液体或者不含 SO_3H 基团的离子液体[BMIm][OTf]也没有催化活性. 这些结果表明 SO_3H 功能化的咪唑阳离子和三氟甲磺酸根阴离子在催化该反应中存在协同作用. 通过对比实验作者也证明了界面效应在促进反应中起到重要的作用. 而且, 离子液体在反应中性质稳定, 重复使用五次其催化活性保持不变.

在优化条件下, 作者利用[SO_3H -BMIm][OTf]作为催化剂对脂肪醚闭环复分解反应的底物适用范围进行了探索(Scheme 1). 不同 1,5-二烷氧基取代的戊烷都能进行反应得到四氢吡喃(**2a**), 但反应活性随烷基链的增长而下降. 各种芳基取代的四氢呋喃和四氢吡喃化合物(**2b-f**)都能以优异的产率获得. 3 位上含有偕二甲基的底物同样能兼容, 定量转化为相应的产物(**2g**). 值得注意的是, 2-甲基取代或 2,5-二甲基取代的四氢呋喃(**2h** 和 **2i**)同样能以优异的产率获得, 而这两个产物用 Morandi 课题组之前报道的方法是不能合成的. 1,4-二氧六环以及在药物设计中广泛使用的对甲苯磺酰基或者对硝基苯磺酰基保护的吗啉同样能以高的产率得到.

图式 1 底物范围

Scheme 1 Substrate scope

为了研究反应的机理, 作者首先通过氘代的离子液体[SO_3D -BMIm][OTf]催化 1,5-二甲氧基戊烷闭环复分解反应实验, 排除了质子迁移的机理. 而运用 ^1H NMR, ^{17}O NMR 和 ^{19}F NMR 分析和密度泛函理论(DFT)计算结果表明, 离子液体能与脂肪醚之间形成三个强的氢键, 从而能起到活化脂肪醚的作用. 作者还通过对比实验和原位核磁共振检测技术探究了反应过程中产生的中间体. 根据这些实验和理论计算结果, 作者提出可能的反

应机理, 如图式 2 所示. 首先, 脂肪醚 **1a** 与离子液体相互作用形成三个氢键而被活化. 接着, 脂肪醚中被活化的 O 原子相连的 C 被另一个 O 原子进攻, 生成环状的氧鎓离子中间体 **B** 和络合物 **C**. 最后, 氧鎓离子中间体 **B** 与络合物 **C** 作用脱去甲基生成四氢吡喃 **2a** 和二甲醚 **3a**, 同时离子液体再生进入下一催化循环.

图式 2 可能的反应机理

Scheme 2 Possible mechanism

刘志敏课题组首次利用离子液体实现了氢键催化脂肪醚闭环复分解反应, 在无金属条件下高效合成系列含氧杂环化合物. 机理研究表明, 离子液体的阳离子和阴离子同时与脂肪醚形成氢键, 协同催化反应的进行. 由于离子液体与产物不相溶, 使得产物的分离纯化以及催化剂的回收再利用非常简单. 动力学实验也证明界面效应对反应起了重要的作用. 该策略在合成含氧杂环化合物方面将具有广泛的应用前景, 对于发展其他绿色高效的氢键催化体系无疑也具有重要启迪意义.

References

- [1] Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- [2] Dai, C.; Zhang, J.; Huang, C.; Lei, Z. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 6929.
- [3] Liu, M.; Zhang, Z.; Liu, H.; Xie, Z.; Mei, Q.; Han, B. *Sci. Adv.* **2018**, *4*, eaas9319.
- [4] Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10996.
- [5] Biberger, T.; Makai, S.; Lian, Z.; Morandi, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6940.
- [6] Zhao, Y.; Yang, Z.; Yu, B.; Zhang, H.; Xu, H.; Hao, L.; Han, B.; Liu, Z. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2297.
- [7] Wu, Y.; Zhao, Y.; Li, R.; Yu, B.; Chen, Y.; Liu, X.; Wu, C.; Luo, X.; Liu, Z. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6251.
- [8] Zhao, Y.; Yu, B.; Yang, Z.; Zhang, H.; Hao, L.; Gao, X.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5922.
- [9] Wang, H.; Zhao, Y.; Zhang, F.; Wu, Y.; Li, R.; Xiang, J.; Wang, Z.; Han, B.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11850.

(Li, L.)