酮醛经由脎的过渡金属催化卡宾交叉偶联

王 明 姜雪峰*

(华东师范大学化学与分子工程学院 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室 上海 200062)

Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling of Carbene from Ketones or Aldehydes via *N*-Tosylhydrazones

Wang, Ming Jiang, Xuefeng*

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Process, East China Normal University, Shanghai 200062)

酮和醛是有机合成中广泛而重要的起始原料, 其中的羰基官能团和 α -氢的活性使它们可以实现大量常见反应转化。例如结构中的羰基可以参与格氏反应和 Wittig 反应等, 羰基 α -氢的酸性使其可以发生 Aldol 反应、Michael 加成反应和 α 位 C—H 芳基化反应等 (Scheme 1, a)^[1]。第二类常用的转化是将醛或酮的羰基转化为相应的烯醇三氟甲磺酸酯作为烯基亲电体参与交叉偶联反应获得不同取代的烯烃 (Scheme 1, b)^[2]。由醛或者酮脱水缩合获得 *N*-甲苯脎, 则是另一类常用而独特的转化, 例如 Shapiro 反应和 Bamford-Stevens 反应均是由 *N*-甲苯脎转化为相应的烯烃化合物 (Scheme 1, c)^[3-4]。除了这些经典的反应外, 在过去十来年间, 过渡金属催化的 *N*-甲苯脎参与的交叉偶联反应发展十分迅速, 这类新型转化途径通过原位生成重氮中间体, 采用

过渡金属形成金属卡宾并实现卡宾迁移插入获得偶联转化构建 C—C 键。

王剑波小组^[5]近 10 来年在金属卡宾的多样性转化研究中取得了系统性的突破和独特的贡献。最近, 他们^[6]对过渡金属催化的 *N*-甲苯脎参与的交叉偶联反应进行了全面总结和展望, 以期获得在有机合成中酮醛应用的新潜力。该展望根据卡宾迁移插入之后形成活性中间体所参与的不同反应, 将 *N*-甲苯脎参与的偶联反应分为四部分介绍, 分别包括: (1) 酮醛作为烯基偶联组分构建 C—C 单键用于烯烃合成, (2) 酮醛羰基位的烯基化用于构建烯烃、二烯、烯酮和烯酮亚胺, (3) 酮醛作为烷基偶联组分形成 C—C 单键来构建相应的烷基化产物, (4) 酮醛作为两亲分子, 在羰基位点形成两种 C—C 单键 (Scheme 2)。

图式 1 酮(醛)的常用转化

Scheme 1 Common transformations of ketones or aldehydes

* Corresponding author. E-mail: xjiang@chem.ecnu.edu.cn. Published online September 23, 2020

图式 2 *N*-甲苯肼参与的 C—C 键构建Scheme 2 C—C bond formation involving *N*-tosylhydrazones

酮醛作为烯基偶联组分构建 C—C 单键用于烯烃的合成: 当 *N*-甲苯肼 α -位有活泼氢时, 形成的卡宾中间体迁移插入之后发生 β -氢消除, 生成烯炔化合物。利用该反应可以将 *N*-甲苯肼与芳基、烯基、炔基、酰基和烷基等组分偶联, 用于构建多样性的烯炔衍生物。其中最常用偶联组分是芳(烷)卤化物, 反应过程通常是 *N*-甲苯肼在碱作用下缓慢形成重氮中间体, 该重氮中间体与钯催化剂形成钯卡宾物种, 接着发生卡宾插入迁移之后的 β -氢消除得到相应的烯炔产物。与 *N*-甲苯肼偶联的组分除了卤化物之外, 硼酸、联烯、炔烃、烯丙基和炔丙基化合物均可与其偶联, 通过 C=C 双键的形成来构建烯炔类化合物。值得一提的是, 一氧化碳参与的插羰反应也适用于该策略来构建酰基化的烯炔化合物。

酮醛的羰基位点烯炔化: 基于 *N*-甲苯肼的酮醛羰基位点的烯炔化反应可以通过形成 C=C 构建烯炔、二烯、烯酮和烯酮亚胺。当与烷基卤化物偶联时, 可以得到多取代的烯炔化合物; 当与烯丙基卤化物、烯基卤化物或者环丙基卤化物偶联时, 可以合成共轭二烯类化合物; 当 *N*-甲苯肼与金属催化剂形成的金属卡宾在一氧化碳氛围下发生羰基化或者与异氰发生卡宾的迁移插入, 可以生成烯酮化合物或者烯酮亚胺化合物; 而与端炔偶联时, 则构建 1,3-二取代的联烯化合物。

酮醛作为烷基偶联组分: 烷基酮醛还可以作为烷基偶联组分参与到卡宾偶联, 通过形成 C—C 单键来构建相应的烷基化产物。该类反应通常发生在 *N*-甲苯肼与端炔、端烯的偶联之间。但是在还原偶联条件下, *N*-甲苯肼还可以与芳基卤化物实现该类反应, 此时需要匹配还原剂将 *N*-甲苯肼还原为烷基亲核试剂, 最终与其它亲

电组分实现偶联(Scheme 3)。

图式 3 酮醛作为烷基偶联组分

Scheme 3 Ketones and aldehydes as alkyl partners

酮醛作为两亲分子, 在羰基位点形成两种 C—C 单键: 最后, 基于 *N*-甲苯肼的卡宾偶联在其羰基位点可以非常有效地构建两种新的 C—C 键。该类反应第一个 C—C 键通常在卡宾迁移插入步骤中生成, 并形成活性金属-碳键。金属-碳键与分子内或分子间偶联组分的后续反应再构建第二个 C—C 键, 第二个 C—C 键的形成通常包括 Sonogashira 偶联、烯丙基取代、Heck 反应和羰基的 1,2-加成四种反应类型(Scheme 4)。

图式 4 *N*-甲苯肼用于构建两种 C—C 键Scheme 4 *N*-Tosylhydrazones for two C—C bonds formation

通过王剑波和夏莹团队展望文章中的总结归纳, 可以让读者全面而系统地获得基于 *N*-甲苯肼的卡宾参与的四大类反应转化, 有望启发进一步解决酮醛作为烷基偶联组分的不对称反应或作为两亲分子在羰基位点形成两个 C—C 单键来构建四级碳等目前还未解决的难题。

References

- [1] Murray, B. A. In *Organic Reaction Mechanisms 2015*, Ed.: Kniepe, A. C., John Wiley & Sons Ltd., New York, **2019**, Chapter 1.
- [2] Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47.
- [3] Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.
- [4] Shapiro, R. H.; Heath, M. J.; Tosylhydrazones. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734.
- [5] Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- [6] Xia, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10592.

(Zhao, C.)