银催化烷烃碳氢键的区域选择性苄基化反应

王 飞 刘国生*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

Silver-Catalyzed Site-Selective C—H Benzylation of Hydrocarbon Feedstocks

Wang, Fei Liu, Guosheng*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, 200032)

烷烃是现代石油化工产业的重要初级产品. 实现烷烃碳氢键的选择性官能团化, 是完成其高附加值转化, 构建一系列重要有机合成砌块的有效手段. 然而, 简单烷烃的碳氢键一般键能较高, 酸性极低, 被认为是一类较为惰性的化学键. 更为重要的是, 大多数烷烃分子当中包含多种不同的碳氢键, 导致发生反应时存在区域选择性问题. 区域选择性的碳氢键官能团化反应是当前合成化学最具挑战性的课题之一. 目前, 化学家已经发展了多种不同的策略来实现简单烷烃碳氢键的官能团化反应, 主要包括: 由氢原子转移引发的自由基反应^[1], 过渡金属促进的碳氢键断裂形成碳-金属键的策略^[2], 过渡金属促进的卡宾或乃春插入反应^[3]. 其中, 过渡金属参与的卡宾插入反应是构建碳碳键最为有效的手段之一^[4].

近年来, 基于卡宾插入策略的烷烃碳氢键官能团化反应受到极大关注, 也取得了许多重要进展. 例如, 2011年, Pérez 课题组^[5]实现了银促进的卡宾插入甲烷碳氢键的反应. Davies 小组^[6]通过配体的设计, 实现了铑促进的烷烃碳氢键区域和立体选择性的卡宾插入反应. 但是, 目前发展的烷烃分子间的官能团化反应仅局限于吸电子基团(如酯基)稳定的重氮化合物作为卡宾的前体(acceptor or donor/acceptor carbene), 且重氮化合物在大规模应用时也存在安全性问题(图 1). 与吸电子基团稳定的金属卡宾相比, donor 型金属卡宾参与的烷基碳氢键官能团化反应研究较少, 至今仅有分子内的环化反应见于报道, 这可能是由于 donor 型金属卡宾对烷烃碳氢键的反应活性较低, 更容易发生卡宾的二聚反应.

近日, 东北师范大学化学学院毕锡和课题组^[7]在

图 1 已知烷烃碳氢键的分子间金属卡宾插入反应
Figure 1 Precedent studies on metallocarbene-induced C—H insertion of hydrocarbons

donor 型金属卡宾参与的烷烃碳氢键官能团化反应研究领域取得重要进展. 该团队采用苯甲醛衍生的邻三氟甲基苯磺酰肼作为卡宾前体, 在银催化条件下首次实现了烷烃碳氢键的分子间 donor 型金属卡宾选择性插入反应(图 2). 条件筛选时发现, 铑、钴、铁、铜等催化剂不能实现该反应, 而银盐具有独特的反应活性, 其中 $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$ 表现出最好的催化能力. 作者认为, 含有大位阻、弱配位阴离子的银络合物可以活化卡宾, 促进其对碳氢键的亲电插入反应. 与此同时, 卡宾前体的磺酰保护基对反应的活性也具有显著的影响. 值得一提的是, 该反应具有非常好的区域选择性, 不同碳氢键的活性顺序为: $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$. 作者不仅考察了 3° 碳氢键的官能团化反应, 而且发现环烷烃的 2° 碳氢键同样具有较高的反应活性(图 3). 当进行分子内的卡宾插入反应时, 该体系也适用于 1° 碳氢键的官能团化. 将反应溶剂换成全氟取代苯时, 可以直接从取代的苯甲醛出发实现两步一锅的烷烃碳氢键苄基化反应.

作者借助理论计算对反应的机理以及区域选择性的来源进行了理论研究(图 3). 结果表明, 原位产生的重氮化合物与催化剂 $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$ 作用生成 donor 型银卡宾中间体为反应的决速步. 金属卡宾中间体的 $\text{Ag}-\text{C}$

* Corresponding author. E-mail: gliu@mail.sioc.ac.cn. Published online October 5, 2020.

图2 银催化卡宾插入碳氢键实现简单烷烃的苄基化反应

Figure 2 Silver-catalyzed C-H benzylation of hydrocarbon feedstocks via carbene insertion

图3 代表性的底物范围和理论计算解释区域选择性

Figure 3 Selected substrate scope and origin of regioselectivity based on computational studies

距离为 0.205 nm, 表现出单键的性质, 说明卡宾碳中心具有亲电性, 这也得到了进一步分子轨道理论分析的支

持。基于实验与理论计算结果, 作者认为 $[\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Ag}]_2$ 催化剂的独特之处在于: (1)调节卡宾碳中心的亲电性, 使其选择性的与 3° 碳氢键发生反应; (2)大位阻的配体/阴离子可以有效地抑制卡宾的二聚等副反应。

毕锡和团队首次实现了 donor 型金属卡宾参与的烷烃碳氢键分子间官能团化反应, 在探索反应底物普适性的同时, 也对反应的机理进行了详细的实验与理论研究, 阐明了反应选择性的发生机制。虽然在目前的催化条件下, 碳氢底物的普适性不如相对应的吸电子基团稳定的金属卡宾, 且需要使用过量的碳氢底物, 但是该反应仍然是烷烃碳氢键官能团化领域的重要突破。

References

- [1] Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036.
- [2] Oeschger, R.; Su, B.; Yu, I.; Ehinger, C.; Romero, E.; He, S.; Hartwig, J. *Science* **2020**, 368, 736.
- [3] Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, 451, 417.
- [4] Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, Z. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
- [5] Caballero, A.; Despagne-Ayoub, E.; Mar Díaz-Requejo, M. M.; Díaz-Rodríguez, A.; González-Núñez, M. E.; Mello, R.; Muñoz, B. K.; Ojo, W.-S.; Asensio, G.; Etienne, M.; Pérez, P. *J. Science* **2011**, 332, 835.
- [6] Davies, H. M. L.; Liao, K. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 347.
- [7] Liu, Z.; Cao, S.; Yu, W.; Wu, J.; Yi, F.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Chem* **2020**, *6*, 2110.

(Lu, Y.)