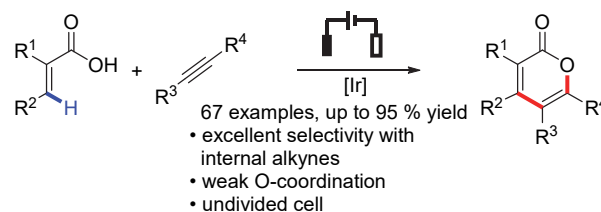


电化学促进铱催化乙烯基 C—H 键官能团化高效合成 α -吡喃酮叶增辉^{a,b} 张逢质^{*,a,b}^(a) 浙江工业大学药学院 杭州 310014)^(b) 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心 杭州 310014)Electrochemistry-Enabled Ir-Catalyzed Vinylic C—H Functionalization for the Synthesis of α -PyronesYe, Zenghui^{a,b} Zhang, Fengzhi^{*,a,b}^(a) School of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

电化学有机合成技术在过去十年来蓬勃发展, 越来越受到学术和企业界合成化学工作者的青睐^[1-5]. 跟传统化学反应相比, 它的优势是利用电流代替常规的化学氧化剂或还原剂来促进化学反应, 同时通过电势的调节, 实现独特的反应性和化学选择性. 电化学和过渡金属协同催化的碳氢键官能团化修饰(C—H functionalization), 不仅有效避免底物的预官能团化, 而且为逆合成分析提供了可能的新颖断键方法, 日益成为一种更为绿色经济的反应类型^[6]. C—H 键的氧化电位高于常见的官能团和有机溶剂^[7], 直接氧化 C—H 键会造成官能团兼容性的问题, 因此通常采用介质介导的电化学氧化方法. 近年来, 例如, Baran 等^[8]报道了以四氯-*N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(Cl_4NHPI)作为介质, 实现了烯丙位的电化学氧化. 同时, 电化学促进的金属催化(如 Pd、Ni、Co、Ru、Cu、Rh、Ir 等)在有关芳烃或烷烃的 C—H 键官能团化修饰也陆续被报道^[9]. 中国科学院上海有机化学研究所梅天胜课题组也在电化学 C—H 键官能团化反应方面取得了一定的进展^[10,11]. 基于此前的报道, 尽管芳烃 C—H 键官能团化已取得较大的发展, 但是由于乙烯基的 C—H 键官能团修饰比烯烃的 π -键电化学氧化要难得多, 所以电化学促进的乙烯基 C—H 键官能团化修饰鲜有报道.

最近, 梅天胜课题组^[12]报道了电化学促进铱催化乙烯基 C—H 官能团化的方法, 实现了丙烯酸与炔烃的偶联, 从而高效构筑了 α -吡喃酮类化合物(Scheme 1),

此类骨架在天然产物和生物活性小分子中普遍存在. 对于不对称的炔烃, 该方法比常规方法具有更加优异的区域选择性(10:1~30:1).

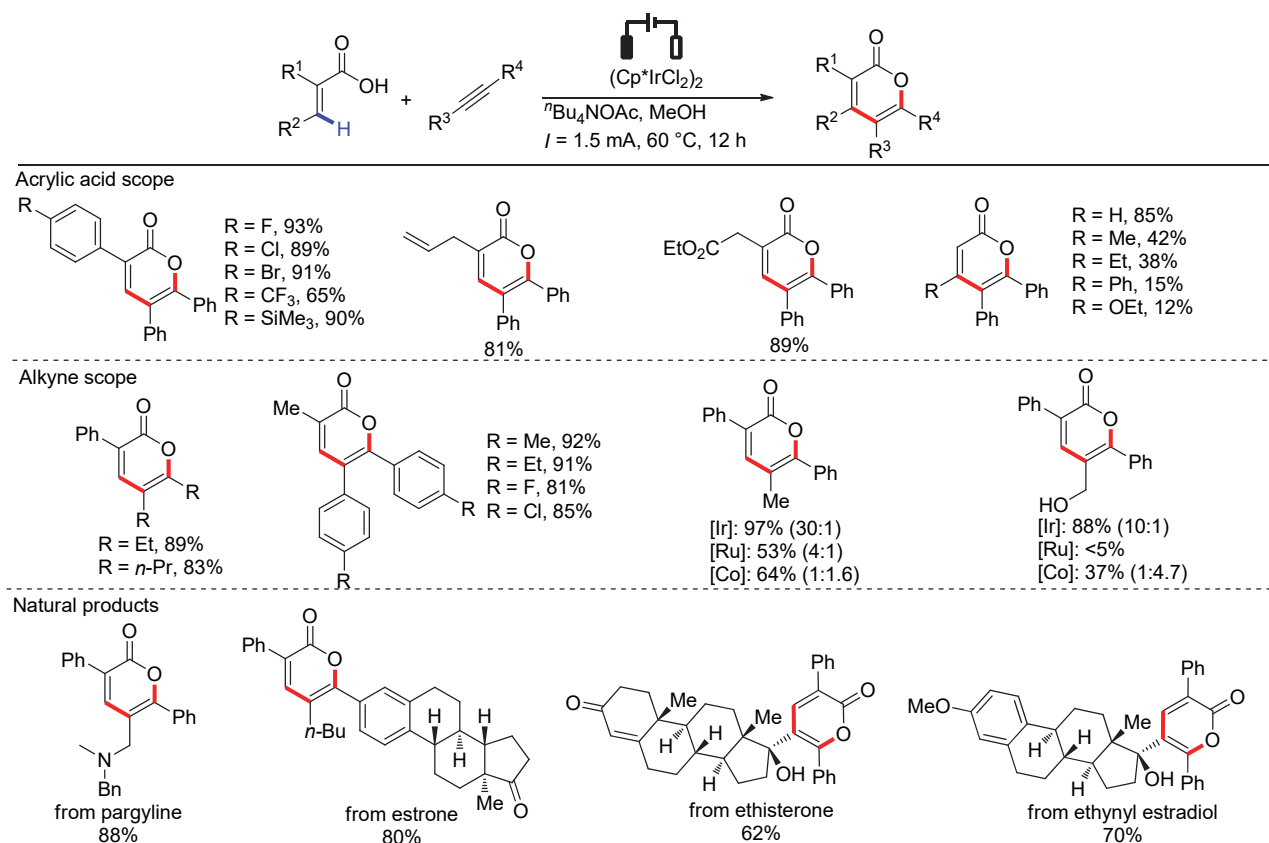


图式 1 电化学乙烯基碳氢键官能团化

Scheme 1 Electrochemical vinylic C—H functionalization

首先, 作者以 2-苯基丙烯酸和二苯基乙炔作为底物, 对反应的条件进行了优化. 实验结果显示, 当采用无隔膜电解池, 以两个铂片电极作为阴阳极, $(\text{Cp}^*\text{IrCl}_2)_2$ 作为催化剂、四丁基醋酸铵作为电解质、甲醇作为溶剂, 在 60 °C 下 1.5 mA 恒电流电解 12 h, 以 95% 的分离收率得到目标产物 α -吡喃酮. 值得一提的是, 醋酸根负离子对该反应有着至关重要的作用, 这表明醋酸根负离子有助于碳氢键活化过程中的去质子化. 使用其它常规化学氧化剂, 如碳酸银、醋酸铜或二乙酸碘苯则只能得到少量产物. 在获得上述最佳反应条件后, 作者开始对底物范围进行了扩展(Scheme 2). 结果表明各种丙烯酸大部分都能以较高收率获得 α -吡喃酮衍生物, 一系列官能团(如卤化物、烯丙基和酯基等)都能够兼容. 对于对称的芳基或烷基取代的炔烃大

* Corresponding author. E-mail: zhangfengzhi@zjut.edu.cn. Published online December 24, 2019.



图式 2 底物范围
Scheme 2 Substrate scopes

多可以较高收率获得 α -吡喃酮衍生物。更为重要的是, 当使用非对称的炔烃时, 与已知 Ru 或 Co 催化的丙烯酸环化反应相比^[13,14], 该方法表现出更为优异的区域选择性(10:1~30:1), 主要产物都是炔烃底物芳基取代的碳跟羧酸氧原子成键。此外, 该反应同样可成功地应用于天然产物的后期修饰, 有利于快速构筑类天然产物小分子化合物库, 并用于生物活性评价。

为了进一步了解电化学乙烯基 C—H 环化反应机理, 作者进一步做了一些对照实验。首先, 他们研究了在没有电流的情况下 2-苯基丙烯酸、炔烃和(Cp*IrCl₂)₂ 的反应。有趣的是, 该条件下可获得稳定的铱夹层复合物(配位饱和的 18 电子配合物)。随后, 将铱配合物作为电化学乙烯基 C—H 环化反应的起始原料, 以 84% 的收率得到 α -吡喃酮产物。而在 60 °C 或 120 °C 下, 用化学氧化剂 Ag₂CO₃ 或 Cu(OAc)₂ 与铱配合物反应则只能以极低的收率得到产物。这可能与铱夹层复合物(配位饱和) 较为稳定有关。

总之, 梅天胜课题组发展的这种电化学促进铱催化乙烯基 C—H 键官能团化高效合成 α -吡喃酮的反应, 具有广谱的底物适用范围和良好的官能团兼容性。该方法对于非对称的炔烃底物有着非常优异的区域选择性, 体

现了电化学和过渡金属协同催化的优势。同时该方法可将 α -吡喃酮方便地引入到药物或天然产物中, 为这些生物活性分子的后期修饰提供了一种新策略。

References

- [1] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [2] Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485.
- [3] Tang, S.; Liu, Y.; Lei, A. *Chemistry* **2018**, *4*, 27.
- [4] Ye, Z.; Zhang, F. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 513.
- [5] Cai, C.-Y.; Shu, X.-M.; Xu, H.-C. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4953.
- [6] Ma, C.; Fang, P.; Mei, T.-S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7179 and references therein.
- [7] Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.-Q.; Bao, D.-H.; Chen, J.-S.; Starr, J.; Baran, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7448.
- [8] Horn, E. J.; Rosenl, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, *533*, 77.
- [9] Sauermann, N.; Meyer, T. H.; Qiu, Y.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7086.
- [10] Yang, Q.-L.; Li, Y.-Q.; Ma, C.; Fang, P.; Zhang, X.-J.; Mei, T.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3293.
- [11] Yang, Q.-L.; Wang, X.-Y.; Lu, J.-Y.; Zhang, L.-P.; Fang, P.; Mei, T.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11487.
- [12] Yang, Q.-L.; Xing, Y.-K.; Wang, X.-Y.; Ma, H.-X.; Weng, X.-J.; Yang, X.; Guo, H.-M.; Mei, T.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18970.
- [13] Ackermann, L.; Pospech, J.; Graczyk, K.; Rauch, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 930.
- [14] Mandal, R.; Sundararaju, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2544.

(Lu, Y.)