

铑催化的烷基芳烃苄基碳氢键的迈克尔加成反应

范军震 关冰涛*

(复旦大学化学系 上海 200438)

Rh-Catalyzed Benzylic C—H Bonds Addition of Alkylarenes to Michael Acceptors

Fan, Jun-Zhen Guan, Bing-Tao*

(Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200438)

近些年来, 过渡金属催化的碳氢键官能化反应得到了合成化学家的广泛关注和迅速发展. 在赞叹过渡金属独特的碳氢键活化能力的时候, 我们不应忽略传统的碱催化的碳氢键去质子官能化反应. 碳氢键的去质子反应本质上是一类酸碱反应平衡; 常见的碳氢键去质子化反应是“强酸、强碱”制备“弱酸、弱碱”的过程, 是热力学允许过程, 可以得到热力学稳定的碳负离子中间体(图 1, a). 除了常见的羰基 α -H 具有较强的酸性, 其实大多数的碳氢键的酸性都比较弱, 例如丙酮在水中的 $pK_a=30$, 而甲苯在二甲亚砜中的 $pK_a=43$. 从反应进程图上看, 弱酸性碳氢键和弱碱的反应是热力学不支持过程, 难以发生去质子化反应. 为了实现弱酸性碳氢键的去质子化反应, 人们必须调控反应的影响因素, 使之成为热力学允许的过程; 通常可以采取利用强碱试剂、增强碳氢键酸性以及增加碳负离子产物的稳定性三种方法(图 1, b). 关于布朗斯特碱催化的弱酸性碳氢键官能

化反应, 最近报道了两个有意思的观点: Kobayashi 等^[1]提出了“产物碱”概念, 认为碳负离子和亲电试剂的加成产物要有足够强的碱性, 能对亲核试剂碳氢键去质子化, 才能实现催化反应; 关冰涛等^[2]提出了“动力学去质子官能化”概念, 认为弱碱可以通过热力学不利的去质子化反应和热力学有利的碳负离子中间体转化反应的配合, 实现弱酸性碳氢键的催化官能化反应.

甲苯苄基碳氢键酸性较弱, 二异丙基胺基锂甚至丁基锂都难以对甲苯发生去质子化反应. 甲苯与金属形成的 η^6 配位结构(如甲苯三羰基铬)可以有效增强苄基碳氢键的酸性, 成为甲苯去质子化反应的一个重要途径(图 1, c)^[3]. 2010 年, Walsh 等^[4]将三羰基铬配位的甲苯应用于过渡金属催化的交叉偶联反应中, 实现了一系列甲苯配合物在碱条件下的苄位芳基化和烯丙基化反应. 尽管金属 π 配合物可以增强苄基碳氢键酸性, 进而实现甲苯去质子官能化反应; 然而化学计量金属试剂的应用、比

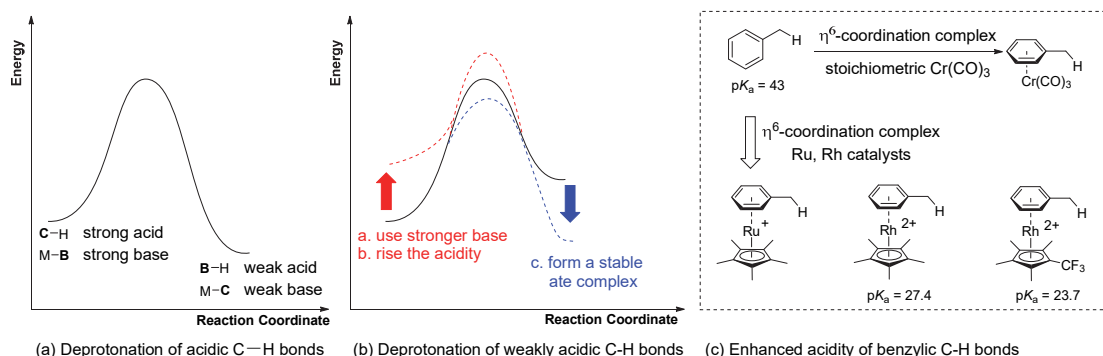


图 1 碳氢键去质子反应和甲苯碳氢键酸性增强方案

Figure 1 Deprotonation of C—H bonds and enhanced acidity of benzylic C—H bonds

* Corresponding author. E-mail: bguan@fudan.edu.cn. Published online November 10, 2022.

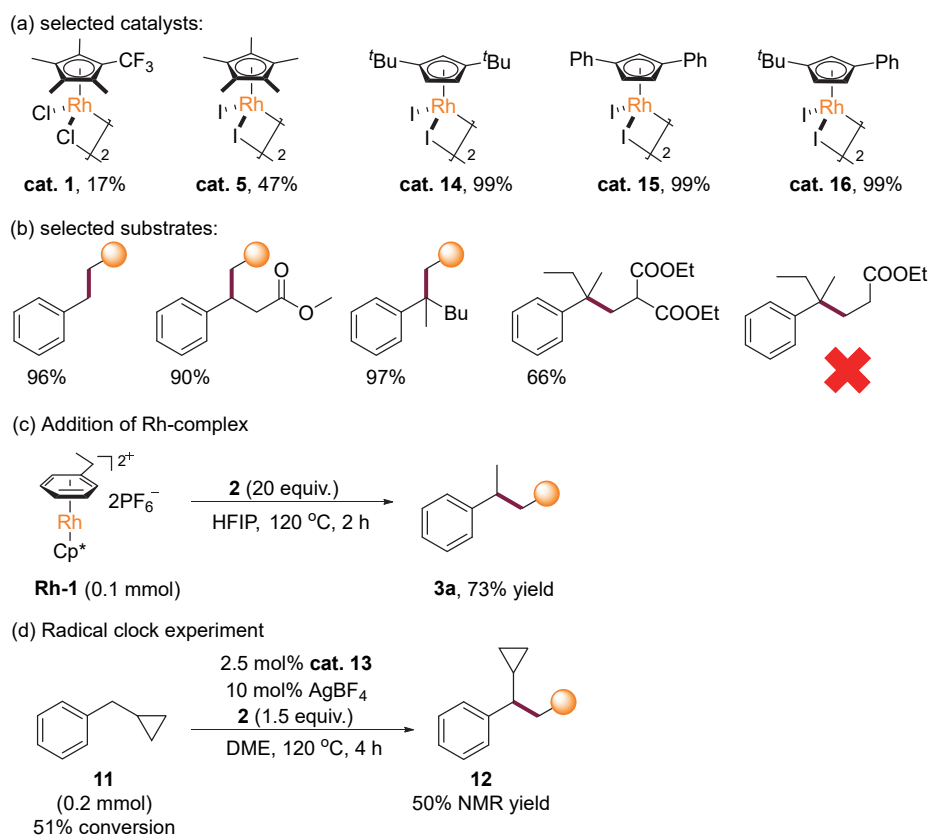
较受限的底物范围以及配合物合成和产物去金属的繁琐操作限制了这一方法的应用. 2016 年, Takemoto 和 Matsuzaka 等^[5]报道了环戊二烯基钌磺酰胺催化的甲苯(作为溶剂)和苯甲醛的缩合反应制备二苯乙烯衍生物. 2022 年初, 西湖大学理学院石航等^[6]报道了环戊二烯基铑双阳离子催化的芳烃苄位氢与氘代甲醇或者氘代丙酮的氢氘交换反应, 摆脱了 π 配位活化依赖于溶剂量底物并且局限于甲基的双重限制.

在芳烃苄基碳氢键催化氘代反应的基础上, 石航课题组^[7]近日进一步开展了铑催化的苄基碳氢键对迈克尔受体的加成反应. 和氢氘交换反应相比, 苄基碳氢键的去质子亲核加成反应将面临亲电试剂极性、空间位阻等因素的影响, 具有更大的挑战性. 作者系统考察了不同取代环戊二烯基铑配合物的催化性能, 发现各种环戊二烯基铑催化剂都具有一定的催化活性, 其中, 双取代环戊二烯基铑表现出优良的反应性能, 几乎可以定量地实现乙苯和 1,1-双苯磺酰基乙烯的加成反应(Scheme 1, a). 作者对烷基芳烃底物范围进行了系统的筛选, 结果表明环戊二烯基铑催化剂对苄位一级、二级和三级碳氢键都具有优秀的催化活性和选择性; 反应可以兼容卤素、酯基和酰胺等官能团, 表现了优秀的亲核试剂底物

范围. 作者尝试了亚甲基丙二酸二乙酯作为迈克尔受体, 同样的条件下反应仅能得到中等产率的加成产物; 常见的迈克尔受体如丙烯酸乙酯由于较弱的亲电性不能参与本反应(Scheme 1, b). 目前反应的亲电试剂范围还主要局限于强极性迈克尔受体.

在反应物乙苯和加成产物的混合物中加入环戊二烯基铑阳离子, 反应选择性地得到乙苯与铑的 π 配合物; 这一配合物可以在加热的条件下和 1,1-双苯磺酰基乙烯高效地发生加成反应(Scheme 1, c). 这些结果说明乙苯与铑的 π 配合物是反应的关键中间体; 乙苯相对于产物较强的配位能力是反应选择性地得到单一加成产物的关键因素. 苄基环丙烷可以顺利发生加成反应, 并且观察不到任何环丙烷开环的副产物(Scheme 1, d); 这一实验结果排除了苄基自由基和苄基金属中间体的可能性.

总之, 石航课题组发展了一个芳烃苄基碳氢键和强极性烯烃的迈克尔加成反应; 反应在芳烃亲核试剂方面具有优秀的官能团兼容性和广泛的底物范围. 从反应条件而言, 作者毫无疑问地实现了在“无碱”条件下“铑催化”的苄基碳氢键的迈克尔加成反应. 然而从反应机制上看, 铑催化剂与芳烃形成 π 配合物, 增强了苄基碳氢键的酸性, 却可能没有直接参与碳氢键的断裂过程;



图式 1 铑催化的烷基芳烃苄基碳氢键的迈克尔加成反应

Scheme 1 Rhodium-catalyzed benzylic addition reactions of alkylarenes to Michael acceptors

苊基碳氢键是通过去质子方式实现活化官能化反应的. 因此, 尽管反应条件中没有外加的“碱”, 反应过程中“碱”的角色和作用依然值得进一步探讨. 相信铈催化剂对芳烃的活化作用和碱去质子化作用的结合将会实现更多有趣的反应.

References

- [1] Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 10-17.
[2] Guan, B.-T.; Shi, Z.-J. *Sci. Sin.: Chim.* **2021**, *51*, 201 (in Chinese).

- (关冰涛, 施章杰, 中国科学: 化学, **2021**, *51*, 201.)
[3] Uemura, M. *Organomet. React.* **2006**, *67*, 217.
[4] McGrew, G. I.; Temaismithi, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5541.
[5] Takemoto, S.; Shibata, E.; Nakajima, M.; Yumoto, Y.; Shimamoto, M.; Matsuzaka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14836.
[6] Kang, Q.; Li, Y.; Chen, K.; Zhu, H.; Wu, W.; Lin, Y.; Shi, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202117381.
[7] Li, Y.; Wu, W.; Zhu, H.; Kang, Q.; Xu, L.; Shi, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207917.

(Zhao, C.)