

烷烃 C—H 键的区域选择性烯丙基化

米一曼 黄学良*

(湖南师范大学化学化工学院 长沙 410081)

Selective C—H Allylation of Alkanes

Mi, Yiman Huang, Xueliang*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan Normal University, Changsha 410081)

含烯丙基季碳中心的结构单元广泛存在于药物与天然产物的结构中(如司替戊醇、维生素 D3 和 α -香树脂酮等, 图 1)^[1-3]. 近些年, 许多研究团队为构建烯丙基季碳(sp³)中心开展了大量的研究工作^[4-5]. 由于受到位阻效应的影响, 特别是在非环体系中, 通过“烷基-烯丙键偶联”构建烯丙基季碳中心存在着巨大挑战. Tsuji-Trost 型烯丙基化反应, 是指在钯等过渡金属催化剂作用下, 亲核试剂(如活性亚甲基化合物和烯胺类化合物)对烯丙基化合物(如乙酸烯丙酯和烯丙基溴)发生的亲核取代反应. 该反应对于构建烷基-烯丙基键是一种有效的策略, 但只有少数例子涉及烯丙基季碳中心的形成^[6].

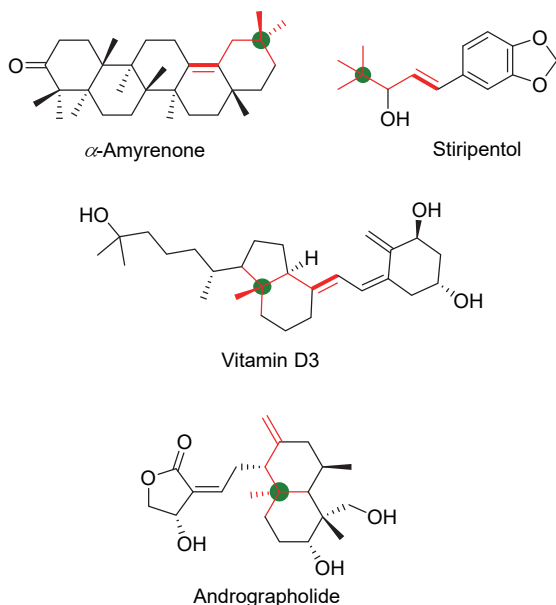
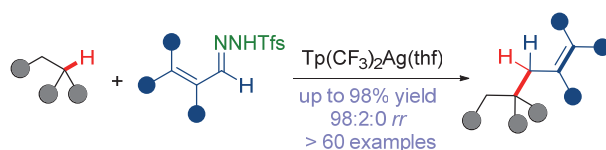


图 1 含有烯丙基季碳(sp³)的生物活性分子和药物分子
 Figure 1 Selected examples of bioactive and drug molecules containing allylic quaternary sp³-carbon

传统构建烯丙基季碳中心的方法是通过钴、铜和银等过渡金属催化叔烷基卤化物与预先制备的烯丙基金属试剂发生偶联反应, 然而这种方法存在较差的区域选择性^[7]. 近年, 东北师范大学化学学院毕锡和课题组发现并报道了易于分解的 *N*-邻三氟甲基苯磺酰脲作为一种新型的 donor-重氮化合物前体, 通过与银催化剂的弱配位作用, 实现了烷烃 C(sp³)-H 键插入、C(sp³)-F 键脱氟官能化、环加成以及不对称卡宾转移等反应^[8]. 该课题组设计合成了烯基-*N*-邻三氟甲基苯磺酰脲, 通过高亲电银卡宾策略, 实现了与各种烯烃的高立体选择性烯基环丙烷化反应^[9].

基于前期研究成果, 该团队继续开发烯基-*N*-邻三氟甲基苯磺酰脲在有机合成中的应用, 他们从低成本的烷烃原料出发, 将烯基-*N*-邻三氟甲基苯磺酰脲作为通用的烯丙基化试剂, 通过高亲电烯基银卡宾策略, 不仅成功避免了吡啶副产物的生成, 而且高效地构建了含有季碳中心的烯丙基化合物(图 2)^[10].



- * First simple alkane C-H insertion with non-acceptor alkenyl carbenes
- * Challenging quaternary sp³-carbon formation
- * Easy operation and scale-up

图 2 区域选择性烷烃 C—H 键的烯丙基化
 Figure 2 Site-selective 3° C—H insertion of alkanes for allylic quaternary sp³-carbon formation

该方法可以高产率和高区域选择性地得到目标产物, 且底物的普适性较好. 为简化反应操作, 作者尝试从 α,β -不饱和醛或酮出发的“一锅-两步”合成工艺: α,β -

* Corresponding author. E-mail: huangxl@hunnu.edu.cn. Published online January 4, 2023.

不饱和醛或者酮和磺酰肼脱水生成相应的烯基-*N*-邻三氟苯磺酰肼, 然后依次加入烷烃、碱和银催化剂, 以较高的收率和区域选择性, 从简单易得的 α,β -不饱和醛或酮化合物出发, 一步实现了相关的烯丙基烷烃化合物的合成。同时, 克级实验以及产物的衍生化实验(α -烯丙基取代的 1,3-二羰基化、二溴化、环氧化和环丙烷化等)进一步证明了该反应的实用性以及工业化应用的潜力。值得注意的是, 3-胡椒基乙基基-*N*-邻三氟苯磺酰肼与 2-甲基丁烷的产物通过氧化可以很容易地得到烯丙醇类化合物, 这是一种用于治疗癫痫的苯乙烯醇类似物。姥蛟烷结构中具有两种不同的 3° C—H 键, 但受位阻影响, 反应优先发生在位阻较小的 3° C—H 键(图 3)。

为了更好地理解反应的位点选择性和化学选择性, 作者设计了一系列控制实验和理论计算。分子间动力学同位素效应(KIE)实验和平行 KIE 实验的结果表明 C—H

键断裂的过程可能不是总反应的决速步骤。控制实验和密度泛函理论(DFT)计算揭示了该反应位点及化学选择性: 首先, 银催化剂作用下生成高亲电的烯基银卡宾; 后者通过三元环状过渡态, 以协同的方式插入到烷烃三级 C—H 键中。虽然三级 C—H 插入与产物环丙烷化能垒几乎一样, 但是实验中使用了大过量的烷烃, 因此反应主要生成烯丙基产物。

毕锡和课题组采用容易分解的烯基-*N*-邻三氟苯磺酰肼作为非受体卡宾前体, 通过高亲电烯基银卡宾策略, 首次实现了烷烃 3° C—H 键烯丙基化反应, 成功地构建了一系列烯丙基取代的季碳 sp^3 -碳中心。相应的烯丙基化产物可以进一步转化为多种合成上有用的化学品, 包括斯利潘托药物类似物等。这一研究工作成功建立了合成烯丙基季碳化合物的简便方法, 将进一步推动烯基卡宾在有机合成中的应用研究。

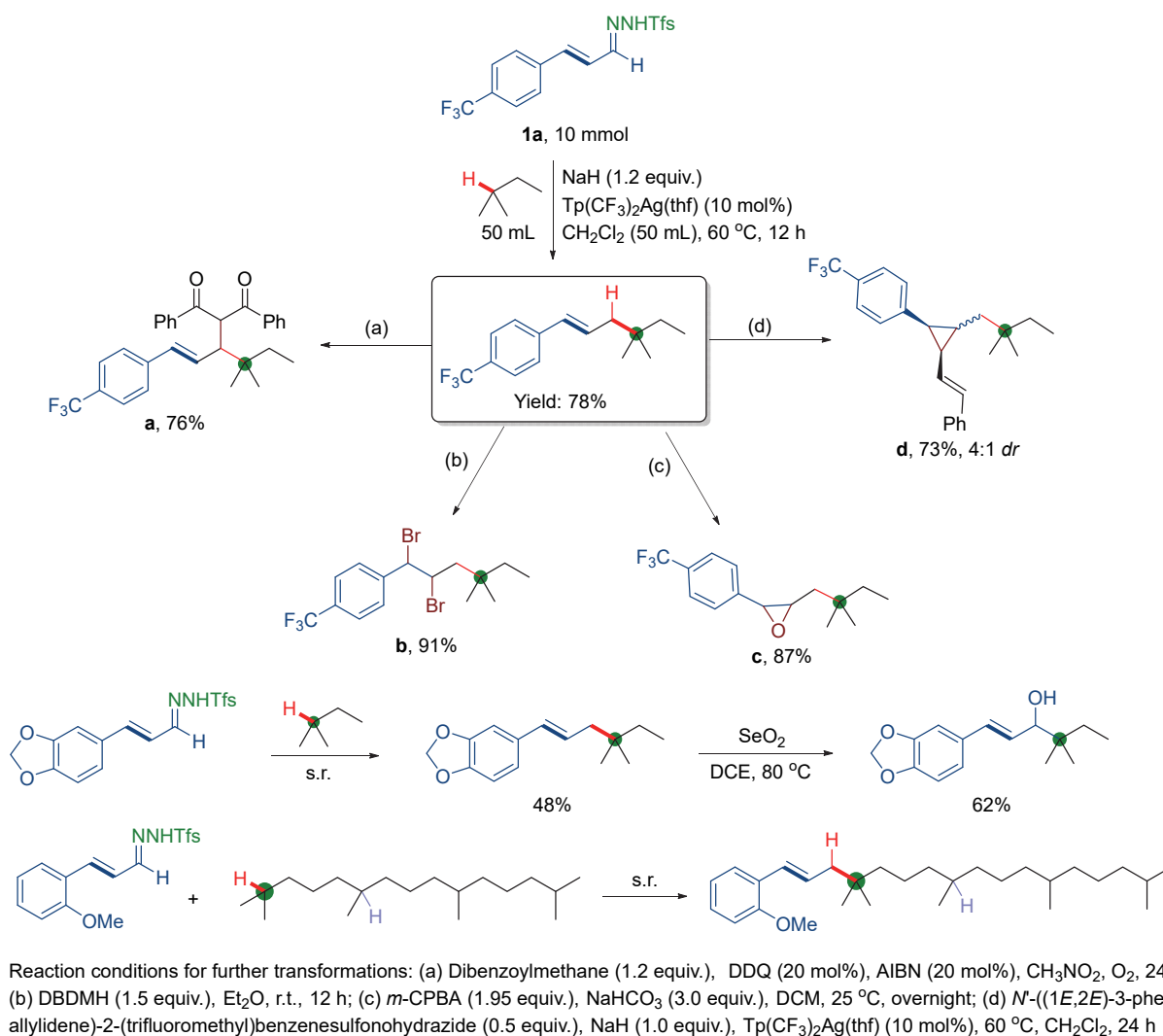


图3 转化以及合成药物衍生物

Figure 3 Further transformations and application toward medicinally relevant compounds

References

- [1] Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291.
- [2] Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- [3] Büschleb, M.; Dorich, S.; Hanessian, S.; Tao, D.; Schenthal, K. B.; Overman, L. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4156.
- [4] Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, *516*, 181.
- [5] Zeng, X.; Cao, Z.; Wang, Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.
- [6] Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 258.
- [7] Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137.
- [8] Liu, Z.; Sivaguru, P.; Zanoni, G.; Bi, X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 1763.
- [9] Yang, Y.; Liu, Z.; Song, Q.; Sivaguru, P.; Zanoni, G.; Wang, K.; Bi, Q.; Bi, X. *Chem. Catal.* **2022**, *2*, 563.
- [10] Yang, Y.; Liu, S.; Li, S.; Liu, Z.; Liao, P.; Sivaguru, P.; Lu, Y.; Gao, J.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *62*, e202214519.

(Lu, Y.)