

铜氢催化不饱和烃与醛、酮的亲核加成反应

赵悦, 李雁飞, 熊涛*

东北师范大学化学学院, 长春 130024

摘要: 金属有机试剂(如: 有机锂试剂、格氏试剂、有机铜试剂及有机铝试剂)对醛、酮的加成反应是有机化学中的重要反应, 也是最经典的构建C—C键的方法之一。然而上述金属有机试剂存在官能团兼容性较差、对水和空气敏感及不易存储等缺陷, 不可避免地限制了其广泛应用。近年来, 利用稳定、易得的不饱和烃为原料替代金属有机试剂参与各种化学转化受到了人们高度关注。本文主要介绍在铜氢催化条件下, 通过把不饱和烃现场转化为催化量有机铜中间体替代传统化学计量金属有机试剂的策略, 实现其对醛、酮的加成反应, 从而避免了传统方法的缺点。对于上述反应的介绍, 能够丰富和拓展基础教学过程中亲核加成知识点的内容, 开阔学生的视野与思维, 有利于学生了解学科前沿领域的发展现状, 激发学生的兴趣。

关键词: 铜氢催化; 不饱和烃; 金属有机试剂; 亲核加成

中图分类号: G64; O6

Copper Hydride-Catalyzed Nucleophilic Additions of Unsaturated Hydrocarbons to Aldehydes and Ketones

Yue Zhao, Yanfei Li, Tao Xiong *

Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024, China.

Abstract: The addition reactions of organometallics such as organolithium reagents, Grignard reagent, organocopper reagents and organoaluminum reagents to aldehydes and ketones are crucial in organic chemistry, and represent one of most classic methods for C—C bond construction. However, such organometallics are limited in their wide applications due to their poor functional group compatibility, sensitivity to water and air and difficulties in storage. As a consequence, the development of new methods with stable, readily available unsaturated hydrocarbons instead of organometallics to participate in various transformations have attracted significant attention. In this article, we primarily focus on the methodology of using unsaturated hydrocarbons converting into catalytic loading of organocopper intermediates under copper-hydride catalysis, instead of traditional stoichiometric amount of organometallics, to implement the addition reactions to aldehydes and ketones. This approach effectively overcomes the limitations associated with traditional methodologies. The introduction of these reactions can enrich and expand the content of nucleophilic addition knowledge in basic teaching processes, broaden students' perspectives and thinking, facilitate their understanding of the current developments in the field, and stimulate their interest.

Key Words: Copper hydride catalysis; Unsaturated hydrocarbons; Organometallics; Nucleophilic addition

醛、酮是一类含有羰基官能团的有机化合物, 其性质是有机化学中重要的学习内容^[1]。由于羰基中氧原子的电负性比碳原子电负性大, 使得碳氧双键的电子云偏向氧, 导致羰基中碳带电正性。

收稿: 2023-09-01; 录用: 2024-01-16; 网络发表: 2024-02-06

*通讯作者, Email: xiongt626@nenu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(22193012, 22171042); 吉林省自然科学基金(20210101134JC)

因此，醛、酮类化合物一类重要化学性质就是与各种亲核试剂发生加成反应。其中，金属有机试剂对醛、酮类化合物的加成反应由于其高效的成键方式广泛应用于有机合成化学、材料化学以及药物化学等领域。然而金属有机试剂自身固有的缺陷以及反应产生化学计量的金属废弃物也限制其进一步广泛应用。此外，由于其金属有机试剂高反应活性导致其对映选择性的加成难以控制，进一步限制其在材料及药物化学等领域的应用。因此，发展利用廉价、易得、稳定的原料替代金属有机试剂参与化学转化的方法无疑具有重要的理论意义及实际应用价值。近年来，人们利用廉价的金属铜盐为催化剂，通过把各种不饱和烃转化为催化量有机铜中间体来替代传统方法中化学计量的金属有机试剂的方式，在实现与醛、酮直接加成反应方面取得了系列重要进展^[2,3]。在本文中，我们将介绍在廉价金属铜盐存在条件下，通过现场生成的铜氢为催化剂实现不同类型的饱和烃与醛、酮的加成反应的研究进展。

1 铜氢催化不饱和烃与醛、酮加成反应的一般历程

铜氢催化不饱和烃与醛、酮加成反应历程如下(图1,以烯烃为例):在配体(L)存在条件下,首先卤化亚铜、碱及有机硅氢试剂反应(或羧酸铜与有机硅氢试剂)生成铜氢催化剂,随后铜氢催化化学选择性地与不饱和烃反应生成有机铜物种I,该中间体然后与醛、酮反应加成反应得到氧铜中间体II,随后的醇解反应可得到相应的加成产物及烷氧基铜物种III,最后该物种与有机硅氢试剂发生 δ -键复分解可再次生成铜氢催化剂完成催化循环。

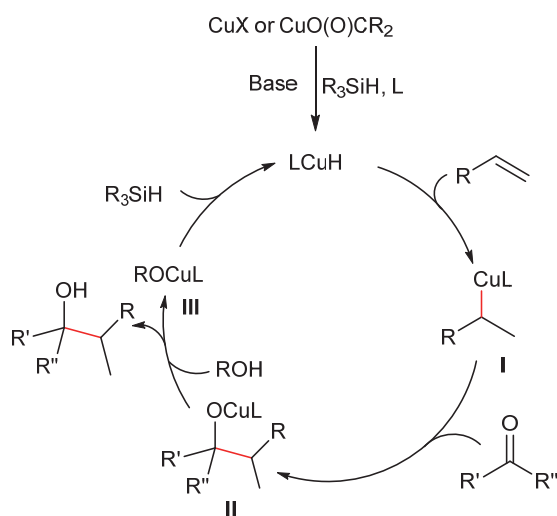


图1 铜氢催化不饱和烃与醛、酮加成的反应机理

2 铜氢催化不饱和烃与醛、酮加成反应

2.1 铜氢催化烯烃与醛、酮加成反应

Yun教授课题组报道了在CuCl为催化剂及CF₃-Josiphos为手性配体的条件下,以烯基频哪醇硼酸酯为潜在的亲核试剂与芳基取代的醛类化合物发生高化学、对映及非对映选择性的加成反应,以中等到优异的产率获得手性醇化合物。另外, α,β -不饱和醛也是有效的反应原料,可专一性地发生1,2-加成反应生成相应的烯丙基醇化合物(图2)^[4]。

相对于醛类化合物,酮类化合物的相应转化更具挑战性,主要由于其具有较大的空间位阻及相对较低的反应活性。Malcolmson教授课题组报道了在Cu(OAc)₂为催化剂及(S,S)-Ph-BPE为配体的条件下,烯胺类化合物与酮类化合物的不对称亲核加成反应,构建了一系列具有两个手性中心的手性醇化合物(图3)^[5]。

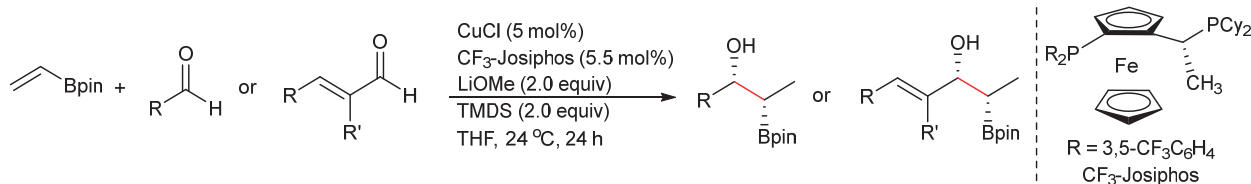


图2 烯基频哪醇硼酸酯与醛的不对称加成反应

mol%为摩尔分数

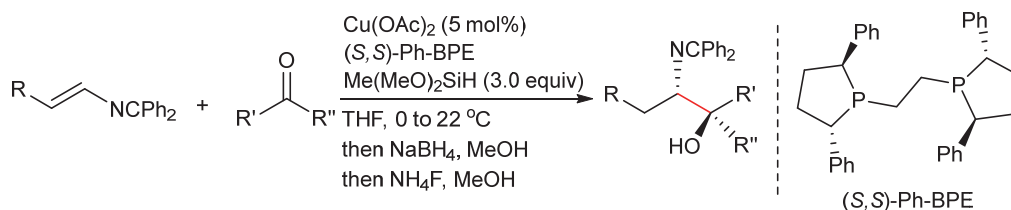


图3 烯胺与酮的不对称加成反应

最近, Buchwald教授课题组报道了配体调控下芳杂环取代的烯炔与酮的不对称加成反应: 研究发现在铜催化剂存在条件下, 以(*R*)-3H-QuinoxP*为配体的条件下可发生芳杂环取代的烯炔与酮的加成反应生成相应的手性醇; 而以(*R,R*)-Ph-BPE为配体时, 可发生去芳香化的加成反应, 反应机理研究揭示反应涉及去芳香化的烯丙基铜中间体的生成(图4) [6]。

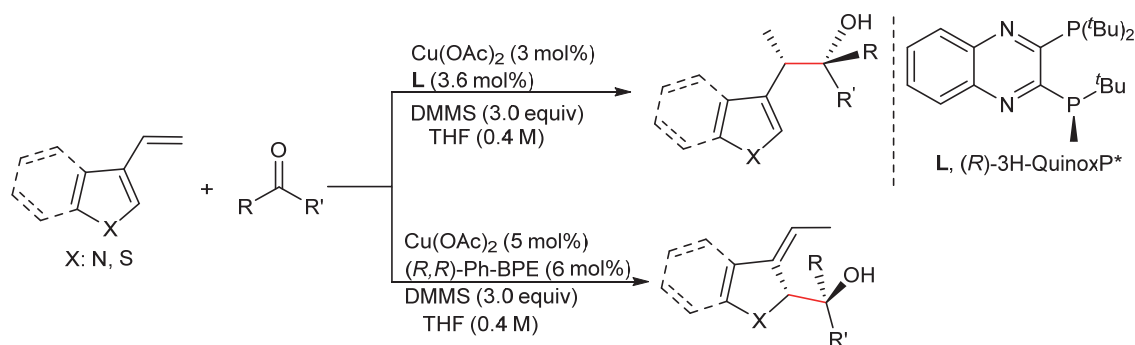


图4 铜催化芳杂环取代的烯炔与酮区域可控的加成反应

2.2 共轭二烯与醛、酮加成反应

2019年, Buchwald教授课题组实现了铜催化的1,3-二烯与酮的加成反应(图5) [7]。通过现场生成的CuH对1,3-二烯选择性加成生成烯丙基铜中间体作为亲核体, 实现了温和的条件下与酮的加成反应, 以高区域选择性、对映及非对映选择性获得了一系列手性叔醇。值得注意的是, 简单的1,3-丁二烯也可有效地参与上述转化生成高附加值的手性醇。

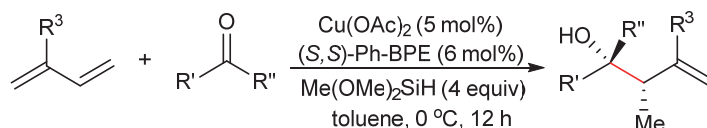


图5 共轭二烯与酮的不对称加成反应

几乎同时，熊涛教授课题组报道了类似的铜催化简单酮类与1,3-二烯的还原烯丙基化反应(图6)^[8]。反应使用(*R,R*)-Ph-BPE为配体，四氢呋喃为溶剂，同样以高区域选择性和立体选择性得到系列手性高烯丙醇化合物。

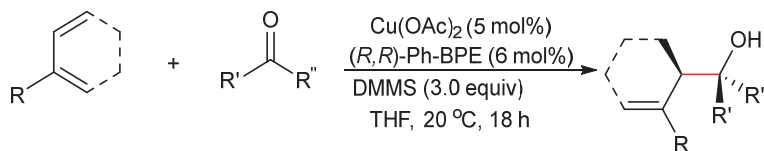


图6 共轭二烯与酮的不对称加成反应

2.3 1,3-烯炔与醛、酮的加成反应

1,3-烯炔是一类结构特殊的共轭体系，由于过渡金属选择性地与1,3-烯炔中C=C部分发生反应生成的炔丙基中间体可快速地异构化为联烯基金属中间体，从而为反应的多样性提供了可能(图7)。2016年，Buchwald教授课题组以Cu(OAc)₂为催化剂及(*S,S*)-Ph-BPE为配体，利用1,3-烯炔类化合物为原料与各种不同种类的酮类化合物发生加成反应，以高的产率、区域及立体选择性获得了大量含炔丙基官能团的手性叔醇类化合物(图8)^[9]。

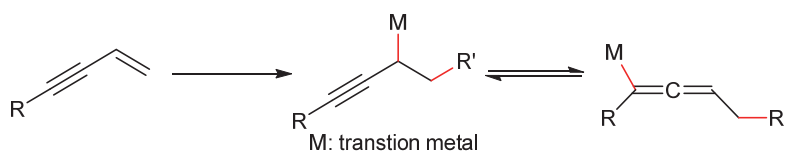


图7 炔丙基金属与联烯基金属的互相转化

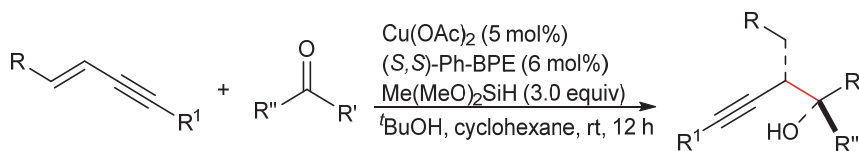


图8 1,3-烯炔与酮的加成反应

2.4 联二烯与醛、酮加成反应

联二烯是一类高活性、反应类型丰富的化合物，其中丙二烯是结构最简单的联二烯、是大宗工业副产品。因此，发展直接利用丙二烯为原料合成高附加值产物的新方法备受人们关注。2019年Buchwald教授课题组利用丙二烯为潜在的亲核体，在CuCl为催化剂、催化量的NaO^tBu及配体(*S,S*)-QuinoxP*存在的条件下，实现了与各种酮类化合物的不对称加成反应，得到了系列手性高烯丙基醇化合物(图9)^[10]。

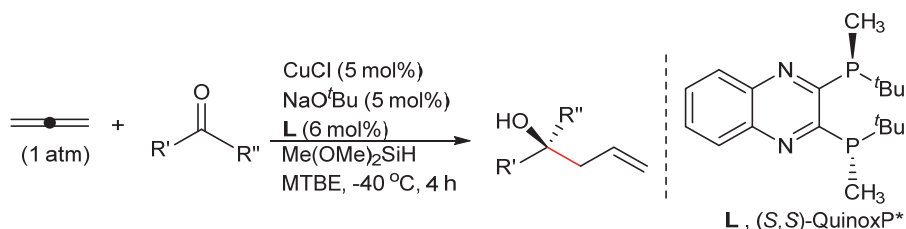


图9 联二烯与酮加成反应

最近, Sieder课题组进一步发展了上述转化类型: 利用联烯基酰胺为原料, 在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂及Josiphos为配体的条件下顺利地合成了一系列重要的含有连续两个相邻立体中心的1,2-氨基醇类化合物(图10)。研究结果显示以上催化体系具有较高的对映选择性, 然而其非对映选择性控制仍有待进一步提高^[11]。

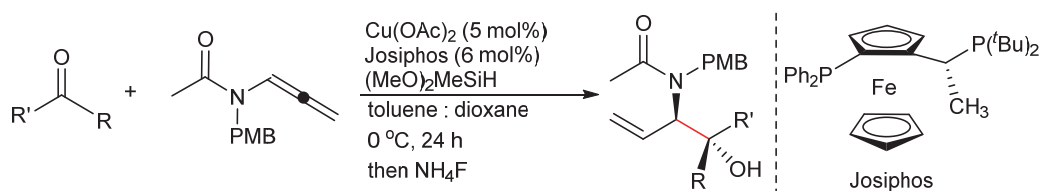


图10 联二烯胺与酮加成反应

3 其他类型的铜催化不饱和烃与醛、酮的加成反应

除上述利用铜氢催化剂实现各种不饱和烃与醛、酮的反应模式外, 近年来直接通过C-H键活化的方式把原料现场转化为有机铜中间体, 随后与羰基化合物发生不对称加成也已被实现。例如: 2021年, 殷亮课题组利用均三甲苯基亚铜(mesitylcopper(I))为催化剂、在(*R*)-DTBM-SEGPHOS为配体的条件下, 高效地实现了商业易得的1,4-戊二烯与酮类化合物的不对称加成反应, 合成了一系列具有高度立体选择性的手性叔醇类化合物(图11)。相对于商业易得的1,4-戊二烯, 烷基取代的1,4-戊二烯呈现出较低的反应活性及中等程度的立体选择性^[12]。

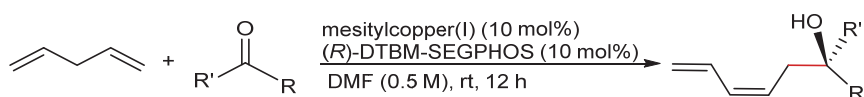


图11 1,4-戊二烯与酮的加成反应

毫无疑问, 铜氢催化条件下以稳定的不饱和烃替代传统方法中的不稳定的金属有机试剂实现与醛、酮类化合物的加成反应具有重要的意义。如果在实现上述转化的同时能进一步引入可进行后续转化的官能团(例如: 含硼官能团), 无疑极具吸引力。2023年, Sieber课题组报道了在氯化亚铜为催化剂、(*R,R*)-Ph-BPE为配体的条件下, 高效地实现了联烯基酰胺、醛以及双(频哪醇合)二硼(B_2pin_2)间不对称的硼碳化反应, 以中等的收率及优异的对映及非对映选择性获得了一系列含频哪醇硼酸酯的手性1,2-氨基醇化合物, 该类化合物还可进一步转化, 为其他1,2-氨基醇衍生物的合成提供了机会(图12)^[13]。

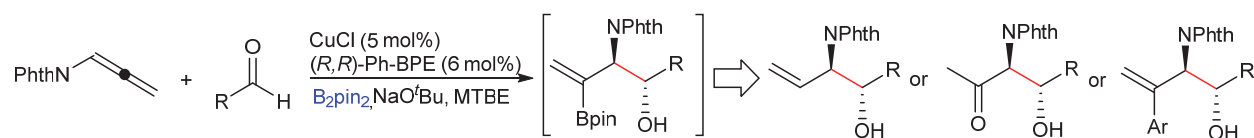


图12 联二烯胺与醛以及双(频哪醇合)二硼的加成反应

4 结语

在廉价金属铜催化条件下, 利用廉价、易得及稳定的不饱和烃作为潜在的亲核体替代预先制备的金属有机试剂参与反应呈现出优异的原子及步骤经济性, 且可避免中间体的分离及大量金属废弃物的产生, 是一种更加可持续、绿色的合成策略。另外, 相对于直接利用金属有机试剂为反应物, 该方法具有更加优异的官能团兼容性以及立体化学控制能力。除此之外, 利用以上策略实现对低活

性的羧酸衍生物(如: 酸酐、酯及腈)的加成反应最近也取得了一定的研究进展。尽管如此, 该方法也存在一些亟待解决的挑战: 1) 对于简单的烯烃, 特别是1,2-双烷基取代的烯烃, 其高效的转化仍未实现; 2) 更具挑战性但意义重大的利用大宗工业产品乙烯气体的直接转化仍有待研究; 3) 简单的双烷基取代的酮的研究仍然较少。通过本文的介绍结合基础有机化学的相应知识点, 可丰富学生的知识积累, 开阔学生的视野, 提高学生的认知能力。

参 考 文 献

- [1] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学. 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016.
- [2] Liu, R. R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1229.
- [3] Xiong, T.; Li, Y. Copper(I) Hydride Catalyzed Transformations. *In Science of Synthesis Base-Metal Catalysis 1*; Thieme: Stuttgart, Germany, 2022.
- [4] Jang, W. J.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12116.
- [5] Li, J.; Shao, X.; Tseng, L.; Malcolmson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 598.
- [6] Dong, Y.; Schuppe, A. W.; Mai, B. K.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 5985.
- [7] Li, C.; Liu, R.; Jesikiewicz, L. T.; Yang, Y.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 5062.
- [8] Fu, B.; Yuan, X.; Li, Y.; Zhang, Q.; Xiong, T.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3576.
- [9] Yang, Y.; Perry, I. B.; Lu, G.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2016**, 353, 144.
- [10] Liu, R. Y.; Zhou, Y.; Yang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2251.
- [11] Collins, S.; Sieber, J. *Org. Lett.* **2023**, 25, 1425.
- [12] Zhong, F.; Pan, Z.-Z.; Zhou, S.-W.; Zhang, H.-J.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4556.
- [13] Gargaro, S.; Klake, R. K.; Sieber, J. D. *Org. Lett.* **2023**, 25, 4644.