

上海交大实现烯烃的多位点可编程官能化反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23230.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

上海交大实现烯烃的多位点可编程官能化反应

。2023年5月18日，上海交通大学张万斌教授研究团队在Nature Chemistry期刊上发表题为Multi-site programmable functionalization of alkenes via controllable alkene isomerization的新研究。

该研究报道了一例钯催化烯烃的氧化脱氢的方法，通过调控烯烃异构化和氧化官能化的反应次序的策略，实现了烯烃多个位点的可编程官能化反应。该方法对一系列非活化的末端烯烃，实现了伴随可控远程烯基化的1-位、2-位、1,2-位和1,2,3-位的单、双和三乙酰氧基化反应。该方法可以将来自石化原料简单易得的末端烯烃方便地转化为不饱和一元醇、二元醇和多元醇，特别是可以由末端烯烃通过简单的两到三步反应构建多种单糖(包括稀有单糖)和C-糖苷。

论文通讯作者是张万斌教授，第一作者是吴正兴助理研究员。

碳氢键选择性的官能化，包括其多官能化，是合成化学中的一个基本问题。传统的C=C双键和C(sp³)-H键的官能化反应是一类有效的方法，但碳氢链上官能化位点的多样选择性仍然是一个挑战性难题。在最近迅速发展的碳氢链远程官能化领域，将烯烃的异构化和(氧化)官能化相结合有望在克服官能化位点局限性方面提供更多的机会。考虑到大多数非环状化合物可以看作是在碳氢链上的某些位点进行官能化的产物，因此多样性的位点官能化(包括C=C双键和C(sp³)-H键)可以极大地提高其合成效率。目前链烯烃的远程官能化领域可以分为三类反应模式，即异构化/官能化、氧化官能化/异构化、氧化官能化/异构化/官能化等反应模式(图1a)。尽管此领域近年来取得较大发展，但目前官能化位点的多样性仍然受限，主要集中在碳氢链的端位或诱导基团的近端位点。新的位点选择性官能化，包括多官能化，仍然具有很大的挑战性。

针对官能化位点受限的难题，急需发展远程官能化新模式。为此作者认为调控烯烃异构化和氧化官能化的反应次序(图中分别缩写为Iso.和Func.)将是发展远程官能化新模式的理想策略，进而可以实现链烯烃的多样化的位点官能化新反应(图1b)。作者希望探索出一类PdII/O₂组成的氧化体系，其中烯烃异构化和氧化官能化的反应次序通过PdIIX₂和体系中原位生成的PdII-H物种之间的相互协作来控制(图1c)。具体而言，体系中PdII-H物种通过PdII-H迁移插入和随后的β-H消除负责反应中的异构化过程，而PdIIX₂物种通过亲核钯化和随后的β-H消除负责反应中的氧化官能化过程(图1c)。对于PdII-H物种负责的异构化过程，作者认为在氧化官能化过程之前和之后分别控制异构化过程(分别由途径i和ii表示)是调控反应次序的关键(图1d)。氧化官能化之前的异构化过程(途径i)主要通过催化体系中PdII-H物种的稳定性来控制，而氧化官能化之后的异构化过程(途径ii)主要通过PdII-H物种与链烯烃配位以及配位后形成的配位键旋转来控制。

基于上述策略可行性分析，上海交通大学的张万斌团队报道了一例钯催化烯烃的氧化脱氢的新方法，通过烯烃异构化和氧化官能化反应次序的调控策略，实现了烯烃的多个位点可编程官能化反应(图1e)。该策略具体通过促进或抑制上述途径i和途径ii来完成(图1b – d)。具体而言，该研究中对于一系列非活化的末端烯烃，分别实现了伴随着可控远程烯基化的1-乙酰氧基化(Func./Iso.，通过抑制途径i和促进途径ii)、2-乙酰氧基化(Iso./Func./Iso.，通过促进途径i和途径ii)，1,2-双乙酰氧基化和1,2,3-三乙酰氧基化反应(Func./Func.和Func./Func./Func.，通过抑制途径i和途径ii)。

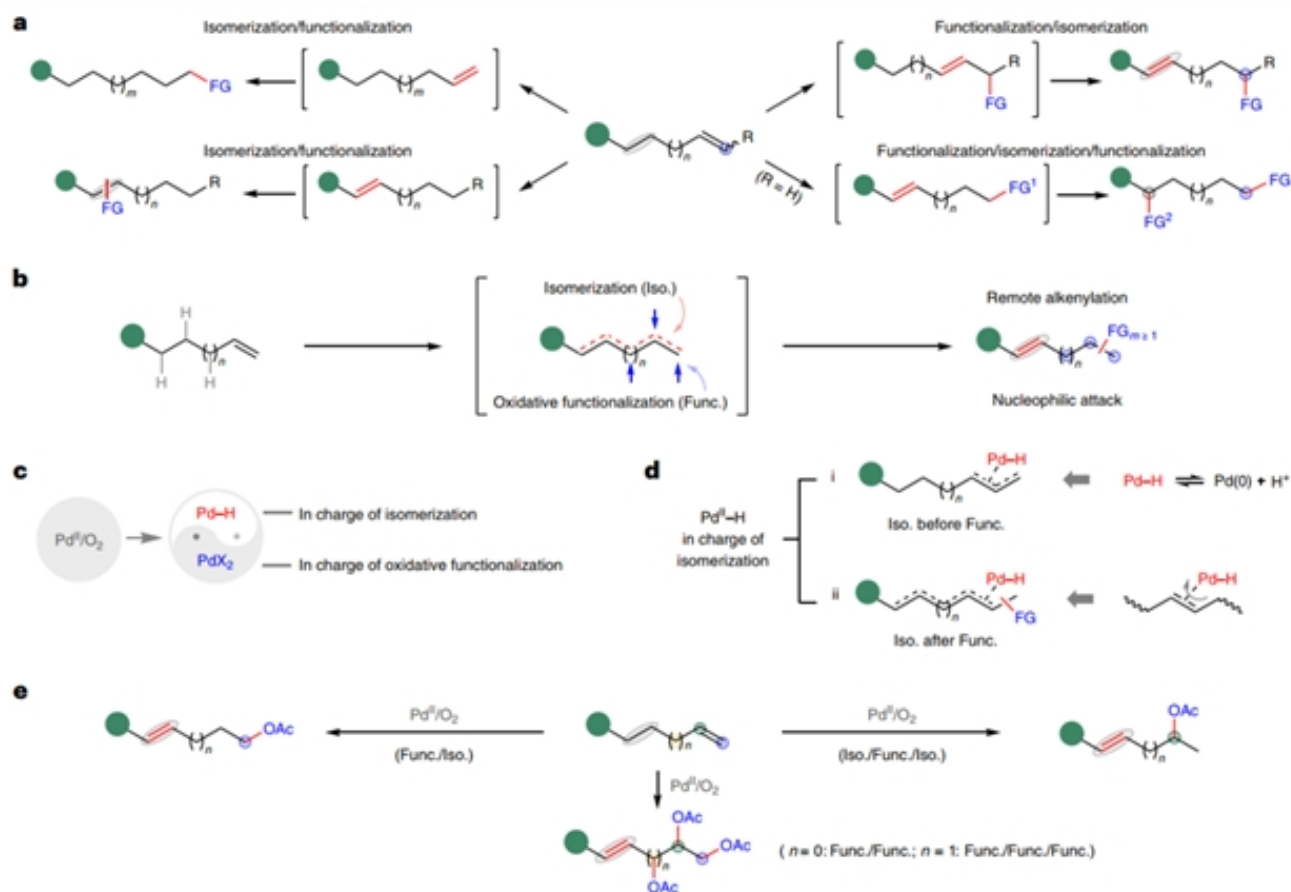


图1：烯烃的远程官能化反应。

探索合适的条件来调控烯烃异构化和氧化官能化之间的反应次序至关重要，其中关键是在氧化官能化之前和之后对于异构化过程的控制(途径i和ii)。首先，作者认为反应体系的酸性可以通过PdII – H和Pd⁰之间的平衡影响催化体系中PdII – H的稳定性，从而可以在氧化官能化之前控制异构化过程(途径i)(图1d)。其次，酰胺溶剂可以影响PdII – H与链烯烃的配位(例如，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或N,N-二甲基乙酰胺(DMA)可以保持PdII – H与烯烃链的配位);当氯离子与PdII – H配位时，氯离子可以促进PdII – H和烯基之间配位键的旋转。因此，作者设想酰胺溶剂和氯离子的协同配位作用可以控制氧化官能化之后的异构化过程(途径ii)(图1d)。作者将上述影响异构化过程的因素应用于反应次序的调控。

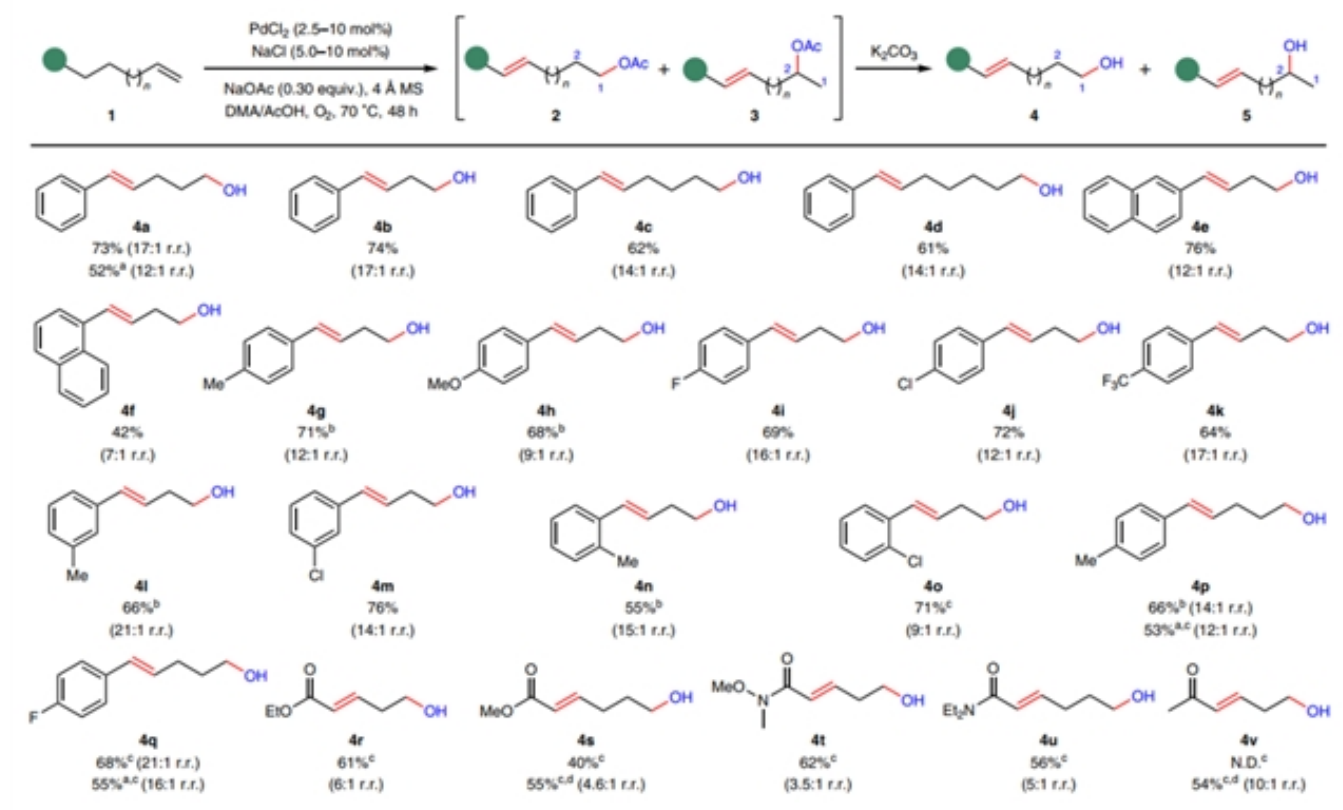


表1：反马氏氧化1-羟基化反应的底物范围。

作者通过抑制催化体系中PdII – H的稳定性来抑制末端烯烃的初始异构化过程(途径i)，具体将添加剂乙酸钠(NaOAc)加入到乙酸(AcOH)溶剂体系中以调节反应体系的酸性。另外作者使用DMF或DMA作为溶剂，并将催化量的氯化钠(NaCl)添加到反应混合物中，以促进氧化官能化之后的异构化过程(途径ii)。通过反应条件的优化，以良好的产率得到产物2a，同时还观察到少量2-乙酰氧基化的副产物3a(表1)。为了更容易纯化，通过1-乙酰氧基化反应和随后的醇解，以良好的产率得到伯醇4a。反应条件适用于不同链长的苯基为远程诱导基团的烯烃底物(4a – 4q)，此外该反应中羰基、酯基和酰胺基也可以作为远程诱导基团(4r – 4v)。

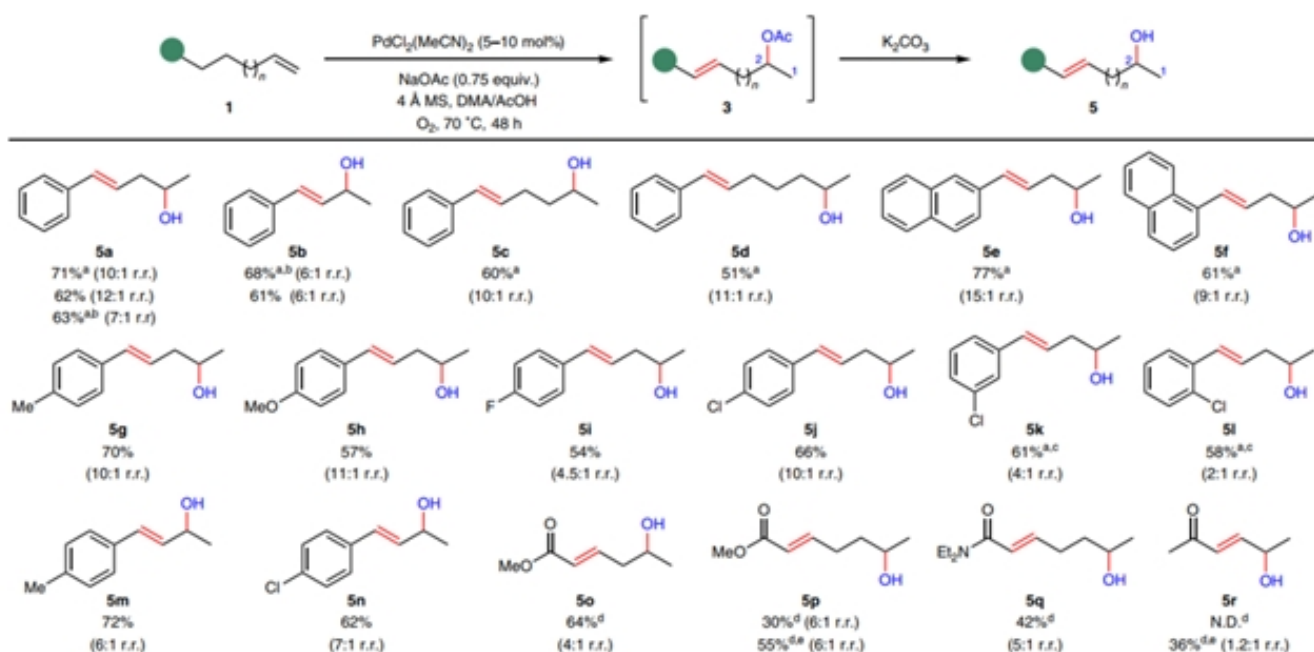


表2：氧化2-羟基化反应的底物范围。

接下来，作者探索了其他反应次序的可能性。异构化/氧化官能化/异构化作为一种远程官能化新模式，可以实现多样化的位点官能化。为此在氧化官能化之前和之后促进异构化过程(途径i和ii)至关重要(图1b–1d)。为了促进末端烯烃的初始异构化过程(途径i)，作者探索了溶剂中不同比例的AcOH/NaOAc以提高催化体系中PdII–H的稳定性。为了促进氧化官能化之后的异构化过程(途径ii)，作者使用了溶剂DMA和催化量的氯离子。通过优化条件，伴随着远程烯基化的2-乙酰氧基化反应顺利进行，得到产物3a和少量的副产物2a(表2)。同样地，在一锅中进行2-乙酰氧基化反应和后续的醇解可以得到仲醇5a。一系列的芳基、羰基、酯基和酰胺基为远程诱导基团的烯烃底物都可以得到相应产物5b–5r。

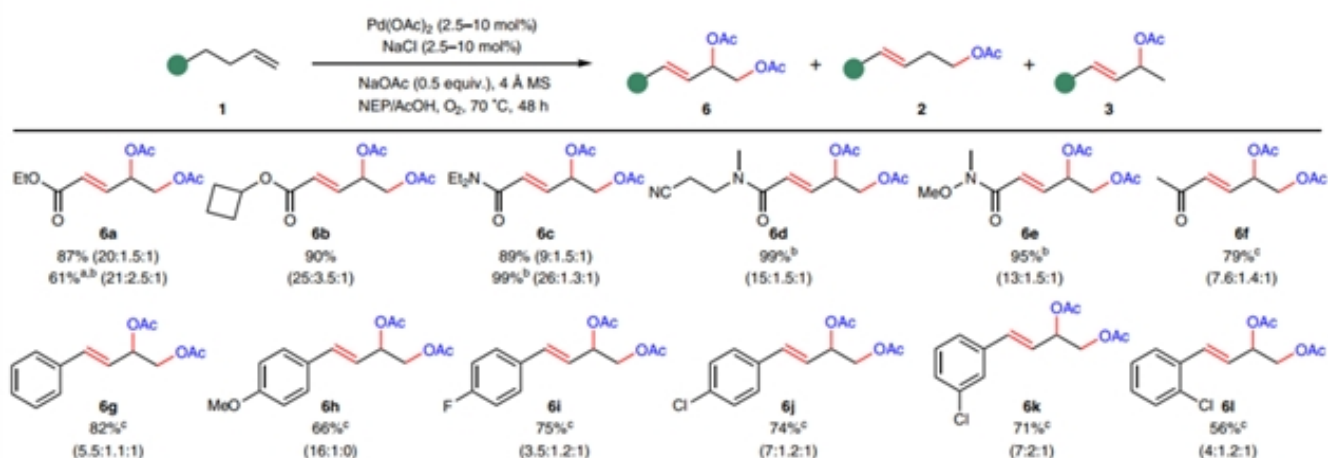


表3：氧化1,2-双乙酰氧基化反应的底物范围。

除了上述的氧化1-和2-乙酰氧基化反应外，理论上烯烃的连续多个位点的氧化官能化反应也可以使用反应次序的调控策略来解决(图1e)。为了克服这一挑战，在氧化官能化之前和之后抑制异构化过程(途径i和ii)至关重要(图1b – 1d)。为了抑制末端烯烃的初始异构化过程(途径i)作者调节了反应体系的酸性。为了抑制氧化官能化之后的异构化过程(途径ii)，作者一方面考察了不同的溶剂以代替DMA(削弱PdII – H与烯烃链的配位)，另一方面降低氯离子浓度(削弱PdII – H和烯基之间配位键的旋转)。在优化的反应条件下，氧化1,2-二乙酰氧基化反应可以顺利进行，得到产物6a以及少量的1-和2-乙酰氧基化副产物(表3)。酯基、酰胺基、羰基和芳基都可以作为诱导基团，反应以良好的产率得到相应的产物(6a – 6l)。

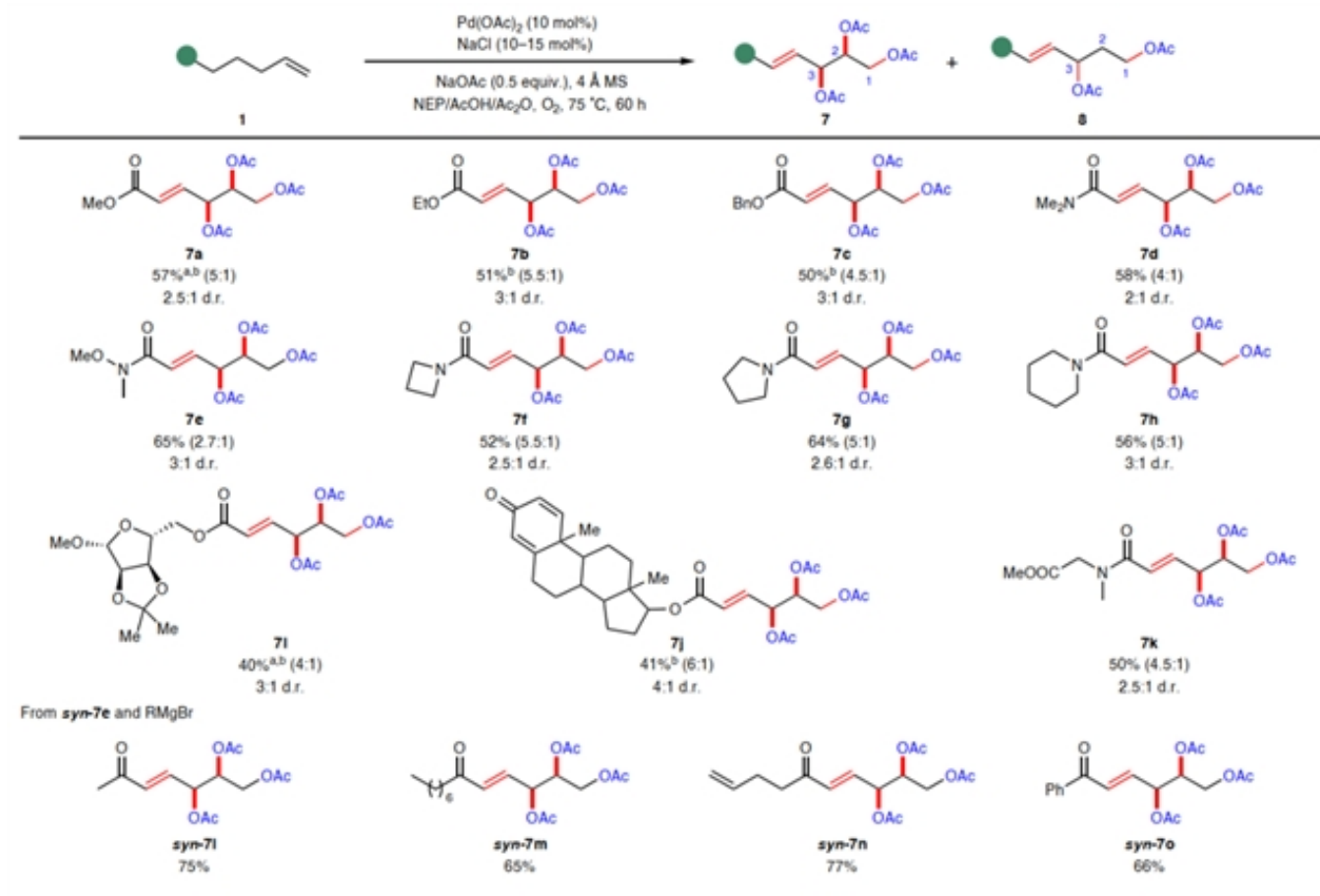


表4：氧化1,2,3-三乙酰氧基化反应的底物范围。

接下来，作者将反应条件应用于烯烃的多级氧化的1,2,3-三乙酰氧基化反应(表4)。通过简单地调整1,2-二乙酰氧基化反应条件，作者成功地实现了氧化1,2,3-三乙酰氧基化反应，得到了产物7a。此外，还观察到少量的1,3-二乙酰氧基化反应副产物8a。值得一提的是，该反应中碳氢链上连续五个位点的活化(一个C=C双键和三个C(sp³) – H键)在一步中实现。诱导基团也可以扩展到不同的酯基和酰胺基团(7b-7k)。该方法还可以兼容一些重要的结构片段，如呋喃糖、勃地酮和甘氨酸结构(7i – 7k)。此外从Weinreb酰胺产物syn-7e出发可以得到不同的酮类产物(syn-7l – 7o)。

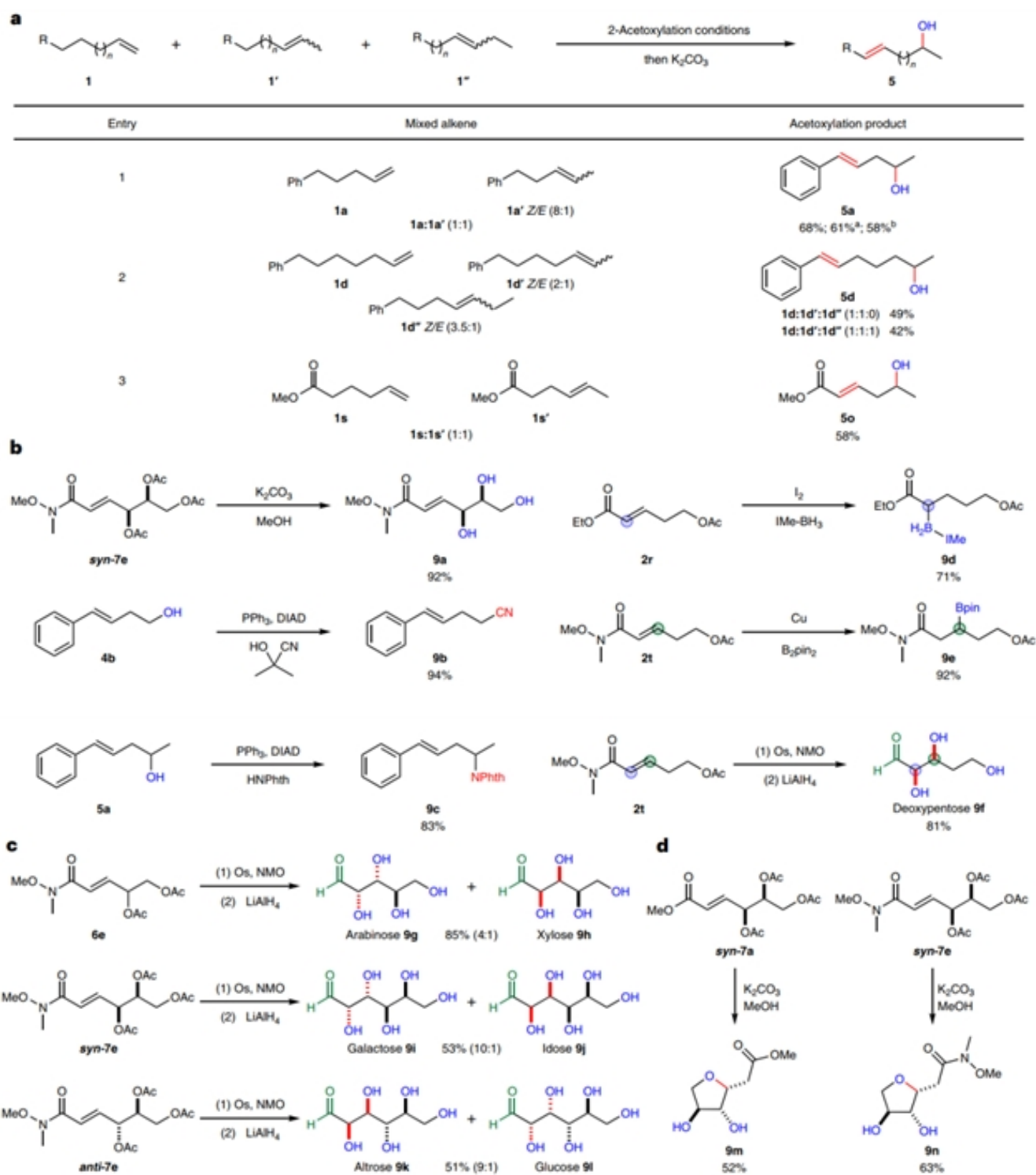


图2：区域汇聚的2-羟基化反应和催化产物的转化。

基于上述的烯烃异构化/氧化官能化/异构化反应模式，作者使用混合烯烃实现了伴随可控远程烯基化的区域汇聚的2-官能化反应(图2a)，这不同于已报道的区域汇聚在碳氢链的末端或诱导基团的近端位点。不饱和的1,2,3-三醇9a可以很容易地通过syn-7e的简单醇解获得(图2b)。不饱和醇中的羟基也可以方便地转化为氰基或胺基官能团(9b和9c)。通过控制催化产物中生成的双键上的官能化可以进一步扩展链烯烃上位点的修饰，例如选择性的单官能化(9d和9e)和双官能化反应(9f)(图2b)。此外，通过简单的两步反应可以将催化产物转化为不同构型的戊糖(9g和9h)和己糖(9i – 9l)。

(图2c)。该方法还可以通过催化产物的一步转化得到一类C-糖苷(9m和9n)(图2d)。

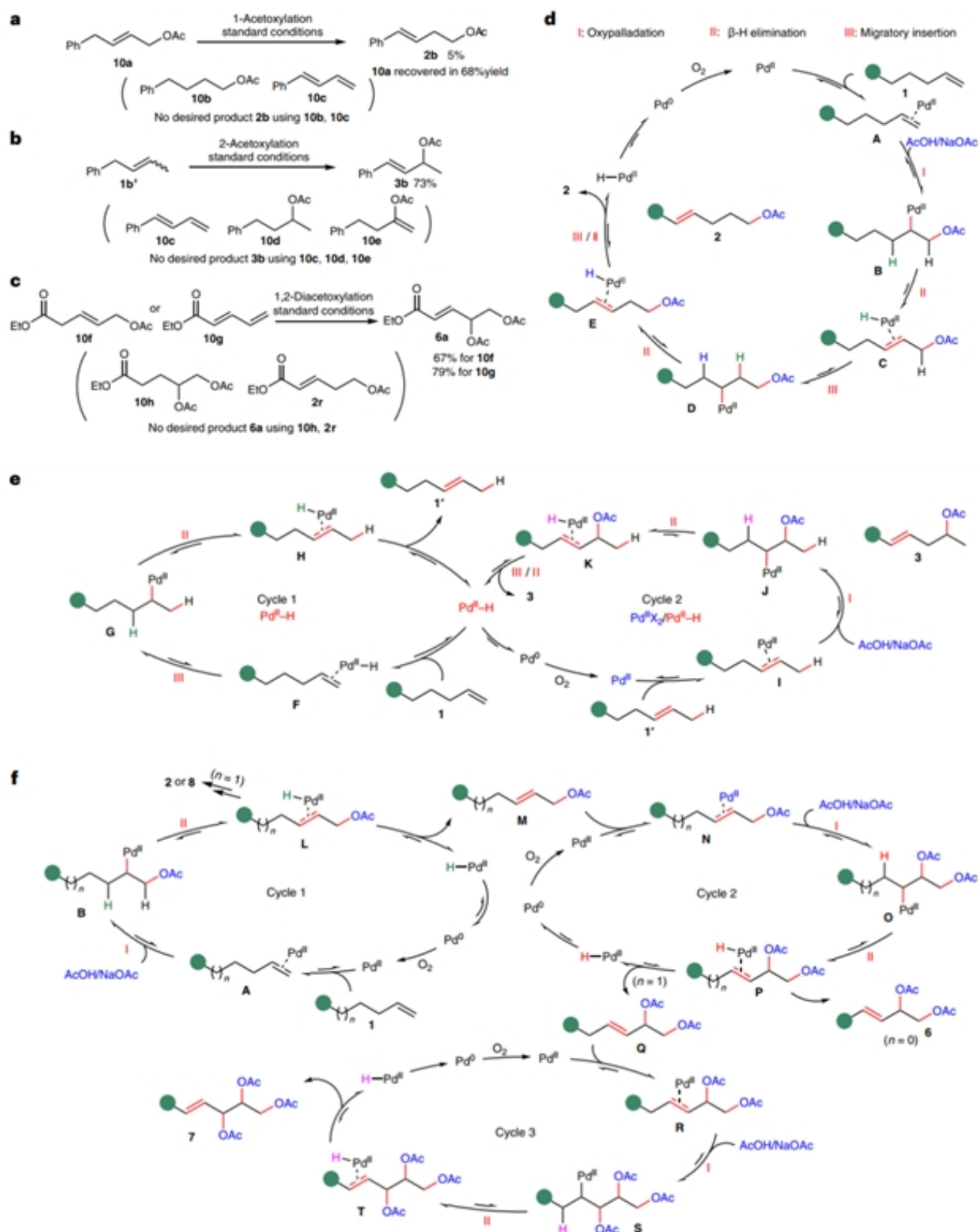


图3：反应机理研究和推测的催化循环。

作者首先验证了不同的乙酰氧基化反应中可能的中间体。根据实验结果，作者推测在氧化1-和2-乙酰氧基化反应中，底物4-苯基-1-丁烯1b对应的催化产物2b和3b分别通过中间体10a和1b'形成(图3a和3b)。对于氧化1,2-双乙酰氧基化和1,2,3-三乙酰氧基化反应(推测具有相同的机理路径)，作者认为化合物10f是底物戊基-4-烯酸乙酯1r的1,2-二乙酰氧基化反应中的中间体(图3c)。尽管从二烯10g出发也能以67%的产率得到1,2-二乙酰氧基化产物6a，但根据副产物的分布和相关催化产物的立体化学，作者排除了二烯10g作为主要中间体的可能性。此外，氘代反应表明该反应通过氧钌化的机理路径进行，其中主要为反式氧钌化过程。具体的催化循环涉及氧钌化、 β -H消除和PdII-H迁移插入三个基元反应(图3d – 3f)。

总结

上海交通大学的张万斌团队使用钌/氧气的催化体系，利用烯烃的异构化和氧化官能化反应次序的调控策略，对于一系列未活化端烯烃底物实现了伴随可控远程烯基化的多个位点的可编程官能化反应。该方法可以兼容一系列远程诱导基团，如苯基、羰基、酯基和酰胺基团等。该反应次序调控策略可以推动碳氢键位点选择性的官能化和多官能化领域的发展。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-023-01209-x>

作者：张万斌等 来源：《自然—化学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发