

首次！末端炔烃的分子间反式双硅基化反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/23258.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！

首次!末端炔烃的分子间反式双硅基化反应。日前，南开大学元素有机化学国家重点实验室赵东兵团队和浙江大学洪鑫团队合作在末端炔烃分子间的反式双硅基化反应研究领域取得了突破性进展。2023年5月22日，相关研究成果以Intermolecular trans-bis-silylation of terminal alkynes为题发表在Nature Synthesis期刊上。

南开大学元素有机化学国家重点实验室赵东兵研究员和浙江大学洪鑫研究员为本文通讯作者，南开大学博士研究生赵爽、张云作为本文的共同第一作者和硕士研究生尹凯林作为第二作者完成主要实验工作;浙江大学硕士研究生吴荣凯作为共同第一作者完成理论计算部分。

有机硅化合物由于其特殊的物理、化学性质而被广泛应用于有机化学合成、材料科学和医药等诸多领域，因此，开发简洁高效的有机硅化合物合成方法具有重要意义。在过去几十年，过渡金属催化炔烃与双硅烷间的双硅基化反应已被认为是立体选择性合成1,2-双硅基烯烃化合物最直接的方法之一(图1a)。这些1,2-双硅基化烯烃不仅本身具备许多独特性质，还可以作为重要合成中间体，进一步转化成许多含多取代烯烃骨架的精细化工产品和生物活性分子(图1b)。

尽管炔烃的双硅基化反应在合成化学中已取得长足进展，但是也仍存在着不可忽视的局限性：1)这类反应的机理包括氧化加成/迁移插入/还原消除等过程，因此，通常情况下大都得到Z-式双硅基化产物(图1c)，事实上，自1972年该反应首次报道以来，过渡金属催化的末端炔烃与双硅烷间的反式双硅化反应一直是该领域的难题，尚未解决;2)目前对于1,2-双硅基烯烃中两个相邻硅基反应性的高效区分也十分困难，充满挑战，从而不利于后续的转化应用;3)在实现非对称炔烃包括末端炔的非对称硅基化反应时，往往得到较差的区域选择性;因此，开发便捷高效的方法实现末端炔烃与双硅烷间的反式双硅基化反应以及在后续转化中实现两个相邻硅基反应性的高效区分具有重要的意义。可以预计，末端炔烃反式双硅化反应的实现以及在后续转化中实现两个相邻硅基反应性的高效区分将为多取代烯烃的合成提供更多的可能性。

近年来，南开大学赵东兵课题组聚焦于有机硅化学研究，致力于发展新试剂、新反应实现有机硅化合物高效合成，并在此基础上，发现和调控有机硅分子的性质。前期，他们利用强配位策略开发了易于合成、空气和潮气稳定的含喹啉导向基团的双硅烷试剂TMDQ，成功实现了非活化内炔以及苯炔的顺式双硅基化反应(Nat. Commun, 2020, 12, 68.)。在该项研究中，当使用末端炔与双硅烷试剂TMDQ反应时，总是能检测到少量炔烃的反式双硅化产物。他们由此受到鼓舞，通过对双硅烷试剂、催化剂、添加剂、反应物比例、温度等参数的大量筛选，最终以TMDQ作为双硅烷试剂，在钯催化作用下，首次实现了末端炔烃分子间的反式双硅基化反应(图2)。该反应具有良好的官能团兼容性(对含有卤素、胺基、甲氧基、氰基等官能团的底物都能够很好的兼容)和底物普适性(对于芳基、烷基、烯基、炔基、拉电子取代基等末端炔烃均可以兼容)。随后，他们还证实，该反应还可应用于许多生物活性分子衍生的炔基化物的后期官能化，为新药研发提供了机会。

图2：钯催化末端炔烃的反式双硅基化反应底物范围。

在完成底物扩展之后，他们首先证实，反式双硅基化产物上的两个不同硅基的活性可以进行调控，利用有机硅偶联反应，可以实现其逐级识别转化(图3a)。随后，他们利用该反应获得的反式双硅基化烯烃产物作为起始原料，实现了许多重要生物活性分子的简捷高效合成如抗癌试剂CC5078、长效非甾体雌激素受体调节剂chlorotrianisene以及化学预防癌症药物Temarotene。与合成这些药物分子的传统合成路线相比较，该路线缩短了反应步骤、提高了合成效率。

图3：产物中相邻硅基的逐级区分和合成应用示例。

紧接着，作者开展了一系列控制实验，结合DFT计算，对反应机制进行了详细研究。利用原位拉曼光谱对反应进行跟踪发现，该反应首先经历了一个顺式双硅基化的过程，随后发生了烯烃的Z/E异构化过程，最终获得反式双硅化产物(图4)。值得注意的是，TMDQ作为双硅烷以及过量的末端炔烃是该反应成功的关键。具体来说，TMDQ中8-喹啉基的氮原子有利于双硅烷中Si-Si键的断裂和烯烃Z/E异构化。而过量的末端炔烃则对烯烃Z/E异构化具有显著的促进作用。具体来说，钯催化剂与顺式产物中8-喹啉基的氮原子和多余的炔烃络合配位，得到的有机金属中间体通过氧化加成/氢金属化等过程促进烯烃Z/E异构化。DFT计算研究与课题组所提出的反应机制一致。

图4：可能的反应机理与催化循环。

总之，赵东兵课题组联合洪鑫课题组，首次实现了末端炔烃的分子间反式双硅基化反应，简洁、高效地获得了反式双硅基化烯烃产物。更进一步，产物中两个非等价硅基可以以逐步的方式充分区分和转化，从而实现了功能化生物活性化合物的模块化合成。包括DFT计算在内的机理研究表明，TMDQ作为双硅烷试剂的使用和反应下化学计量过量的末端炔烃对该转化的成功至关重要。N-原子在不对称二硅烷试剂TMDQ上的强配位能力和末端炔烃相对较强的酸性，使该反应在反应过程中发生顺式双硅烷化和随后的Z/E烯烃异构化过程。课题组预计，这一策略将很快推动过渡金属催化的元素-元素键以反式方式加成不同的不饱和键，为复杂分子合成开辟新的逆向合成方法。(来源：科学网)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44160-023-00325-3>

作者：赵东兵等 来源：《自然—合成》

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