

过渡金属催化的 C—H 炔基化反应

王明明^a 王子潇^b 商明^a 戴辉雄^{*,a}^a中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)^b上海大学化学系 上海大学创新药物研究中心 上海 200444)

摘要 炔烃是药物和天然产物的重要骨架, 其合成一直受到有机化学家们的重视. 近年来, 过渡金属催化的惰性碳氢键炔基化作为一种重要的合成炔基化产物的方法, 受到了合成化学家的广泛关注. 总结了近 10 年来 C(sp²)—H 键和 C(sp³)—H 键炔基化反应的进展.

关键词 炔基化; C—H 键活化; 炔烃; 交叉脱氢偶联

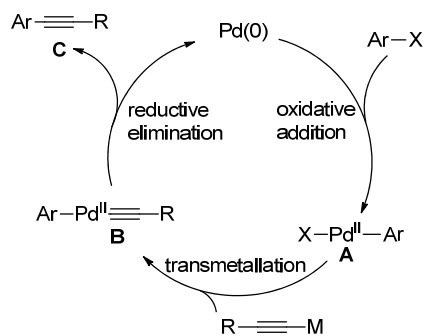
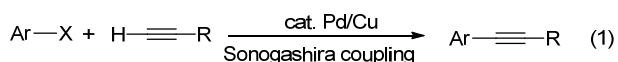
Transition-Metal-Catalyzed C—H Alkynylation

Wang, Mingming^a Wang, Zixiao^b Shang, Ming^a Dai, Huixiong^{*,a}^a State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^b Department of Chemistry, Innovative Drug Research Center, Shanghai University, Shanghai 200444)

Abstract Alkynyl compounds are paramount skeletons in pharmaceuticals and natural products, and great importance has been attached to its synthesis by organic chemists. Recently, transition-metal-catalyzed C—H alkynylation has attracted tremendous interest as a valuable tool for construction of alkynyl compounds. This review gives a summary of progress having been made in the field of the C(sp²)—H and C(sp³)—H alkynylation over the last ten years.

Keywords alkynylation; C—H activation; alkyne; cross dehydrogen coupling

炔烃化合物是一类重要的医药化工中间体, 被广泛应用于现代有机合成、药物化学、材料科学等领域. 因此, 对其合成以及官能团化受到了合成化学家们的广泛关注. 其中, Sonogashira 偶联反应是在化合物中引入炔基的一类最为重要方法^[1]. 早在 1975 年 Sonogashira 等报道了卤代芳烃的炔基化反应, 该反应在过渡金属 Pd/Cu 催化下实现了卤代芳烃与端炔的偶联(Eq. 1). 经过 30 多年的发展, Sonogashira 反应取得了诸多改进使得其被广泛地应用于实验室以及工业界. 该反应可能的机理是 Pd(0)与卤代芳烃氧化加成生成二价钯中间体 A, 然后与末端炔基金属试剂发生金属交换反应生成新的钯中间体 B, 最后还原消除生成炔基化产物 C 和 Pd(0), 从而实现催化循环(Scheme 1).



图式 1 Sonogashira 反应机理

Scheme 1 Mechanism of Sonogashira reaction

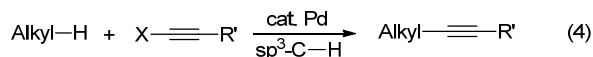
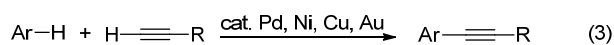
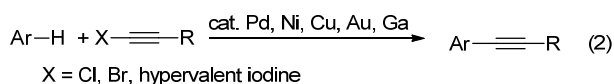
近年来, 随着 C—H 活化领域的不断发展, C—H 键的直接炔基化反应逐渐吸引了有机化学家们的兴趣. 一系列炔基化方法因此得以发展, 如 C(sp²)—H 与炔基试剂(炔基卤代物)(Eq. 2), sp²/sp³-C—H 交叉脱氢偶联(Eq. 3)及 C(sp³)—H 炔基化反应(Eq. 4).

* E-mail: hxdai@sioc.ac.cn

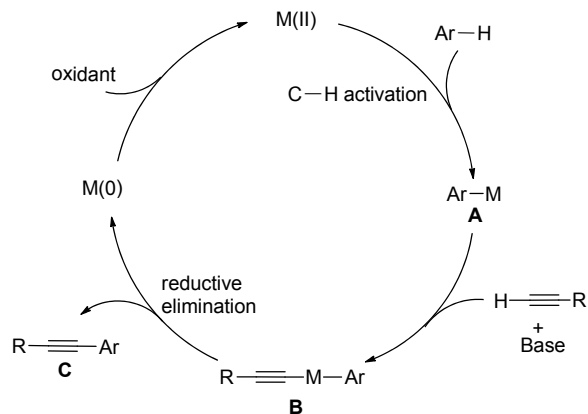
Received December 29, 2014; revised January 26, 2015; published online January 28, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21472211).

国家自然科学基金(No. 21472211)资助项目.



与 Sonogashira 反应相比, $\text{sp}^2/\text{sp-C-H}$ 交叉脱氢偶联无需对底物预官能团化, 因此可缩短反应步骤, 如用 O_2 为氧化剂, 反应过程中除产物外仅有水生成, 符合绿色化学的要求. 这类反应可能的机理是在高价金属作用下, 发生芳基的 C-H 键活化生成 **A**, 然后在碱的作用下与端炔进一步发生转金属化生成 **B**, 接着发生还原消除生成炔基化产物 **C** 和低价金属, 低价金属在氧化剂存在下氧化成高价金属, 从而实现催化循环(Scheme 2).



图式 2 $\text{sp}^2/\text{sp-C-H}$ 交叉脱氢偶联机理

Scheme 2 Mechanism of $\text{sp}^2/\text{sp-C-H}$ cross-dehydrogenative coupling

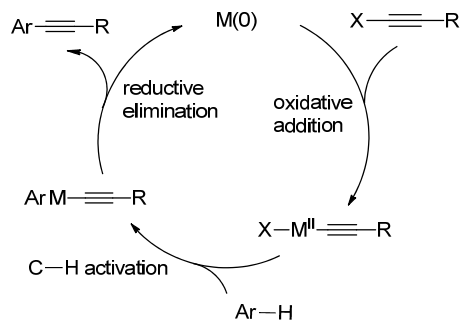
本文将按炔基试剂分类, 全面介绍 $\text{sp}^2\text{-C-H}$ 键以及 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键炔基化反应.

1 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 键炔基化

1.1 以卤代炔烃作炔基化试剂

$\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 与卤代炔烃的炔基化反应又叫做“inverse Sonogashira”反应^[2]. 可能的机理是卤代炔烃先与低价金属发生氧化加成, 然后中间体对芳环/杂环 C-H 键进行活化, 再进一步发生还原消除生成炔基化产物及低价金属, 从而实现催化循环(Scheme 3).

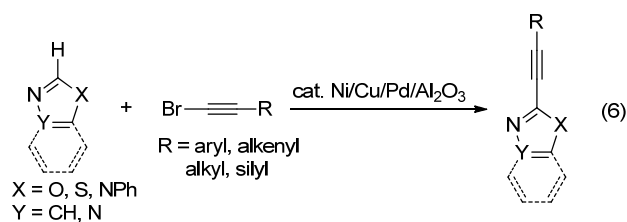
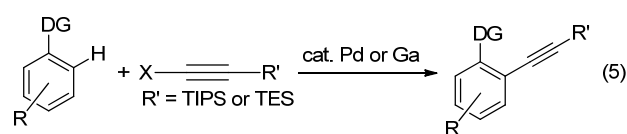
2010 年美国伊利诺伊大学芝加哥分校的 Gevorgyan 等^[2]综述了芳环/杂环与卤代炔烃的炔基化反应, 因而本文对此综述中所包含的内容不再赘述, 而将着重介绍 2010 年之后该研究领域的后续工作. 对于芳环的炔基化反应(Eq. 5), 导向基团可以是羟基^[3]、氨基^[4]或者 *N*-甲基乙酰氨基^[5]; 对于杂环的炔基化反应(Eq. 6), 底



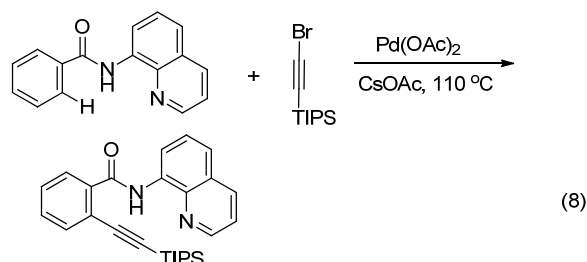
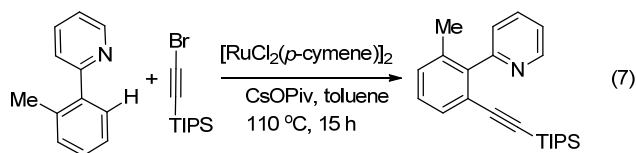
图式 3 Inverse Sonogashira 反应机理

Scheme 3 Mechanism of inverse Sonogashira reaction

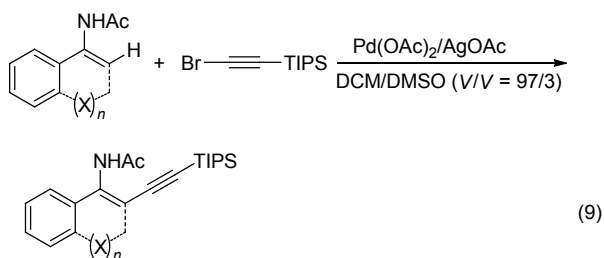
物可以是悉尼酮衍生物^[6]、吡咯^[7]、吲哚^[8]、含氮稠环^[9]、唑类化合物^[10]或者噁二唑^[11]等.



2012 年日本大阪大学的 Chatani 课题组^[12]针对此前报道的 *N*-甲基乙酰苯胺的炔基化反应^[5]中底物不能含有吸电子基团的不足, 又报道了一系列 Ru(II)催化含 N 杂环导向的芳香烃的炔基化反应(Eq. 7), 该反应对底物的官能团具有良好的兼容性, 但是不足之处在于作为导向基的含 N 杂环很难引入或脱除. 同年该课题组^[13]再次报道了一类 Pd(II)催化的芳香羧酸衍生物的邻位炔基化反应(Eq. 8), 该反应使用 8-氨基喹啉作为导向基团, 引入该导向基有效解决了底物不能含有吸电子基团以及导向基难以引入或脱除的问题.

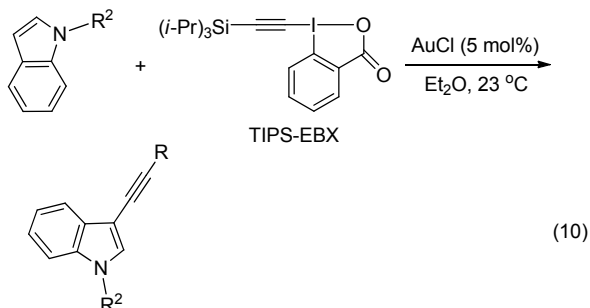


2014年中国科技大学、新加坡南洋理工大学的 Loh 课题组^[14]报道了乙酰氨基导向的环烯的炔基化反应(Eq. 9). 该反应使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作催化剂, 对底物中存在的 F, Cl, Br 等卤原子具有很好的耐受性, 为构建共轭烯炔结构提供了一种较为普适的方法. 然而与 Chatani 课题组报道的芳环炔基化反应相似, 此类烯炔的炔基化反应主要不足之处在于炔基化试剂仅限于末端是 TIPS 保护的溴代炔烃, 其他溴代炔烃在当前体系下均得不到预期产物.

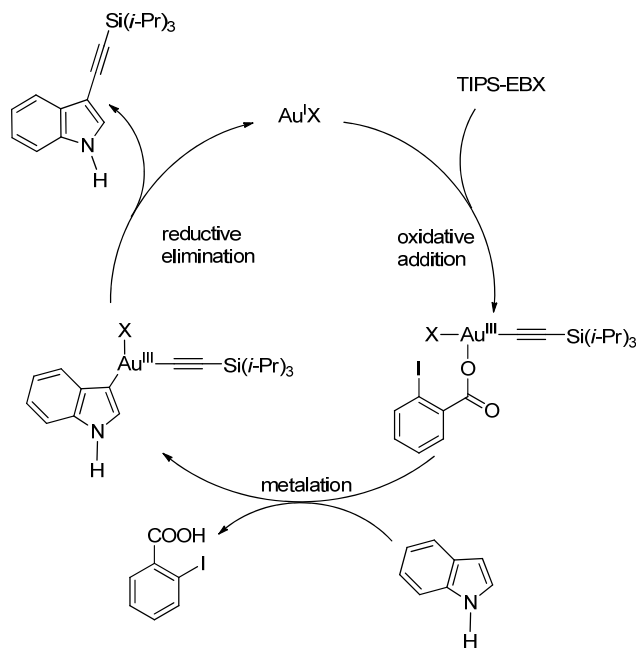


1.2 以高价碘炔烃作炔基化试剂

2009年瑞士洛桑联邦理工学院的 Waser 课题组^[15]报道了第一例高价碘试剂与吡咯/吡咯在室温(23 °C)下的 C—H 炔基化反应(Eq. 10). 由于催化吡咯芳基化的 Cu 和 Pd 催化剂对炔基化反应几乎无催化作用, 该课题组考虑到金催化剂对多重 π 键的活化作用, 转而使用 AuCl 作为催化剂. 与溴炔作炔基化试剂的反应相比, 此反应降低了炔基化试剂的用量(1.2 equiv.), 且官能团的耐受性也大大提高. 吡咯作底物时, 反应仅得到 C-3 位炔基化产物, 当 C-3 位有取代基占据时, 反应得到 C-2 位炔基化产物; 吡咯作底物时, 仅得到 C-2 位炔基化产物, 而吡咯 N 上有取代基时仅得到 C-3 位炔基化产物, 因此可通过易脱除的保护基来控制反应的区域选择性. 作者提出可能的反应机理是经过 $\text{Au}(\text{I})/\text{Au}(\text{III})$ 催化的氧化加成和还原消除步骤(Scheme 4).



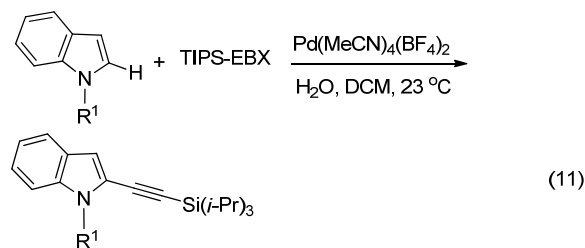
Waser 课题组在 2009 年发现 Pd 催化的吡咯与高价碘试剂的炔基化反应虽然只能得到痕量产物, 但是具有很高的 C-2 选择性. 该课题组^[16]继续深入研究并在 2013 年报道了这一反应(Eq. 11), 他们通过对条件的进一步



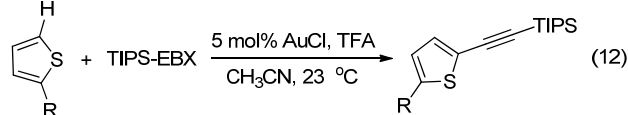
图式 4 炔基化反应可能的机理

Scheme 4 Working hypothesis for the mechanism of the alkylation reaction

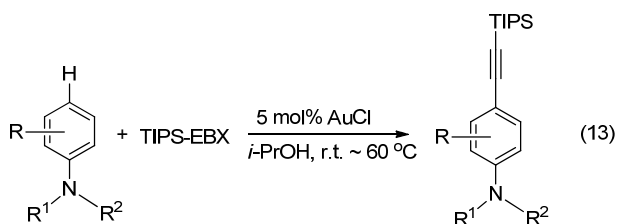
优化, 实现了高产率和高区域选择性的在吡咯 2 位发生取代. 在条件优化中发现, 在室温、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 体系下, 不加催化剂或者加入 $\text{Pd}(0)$ 催化剂反应均不发生, 而加入 10 mol% $\text{Pd}(\text{II})$ 催化剂如 PdCl_2 反应收率提高至 40%, 加入阳离子型的催化剂 $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ 可进一步提高收率(50%). 在无水条件下收率反而会降低(23%), 而将催化剂量降到 2 mol%, 收率反而提高至 66%.



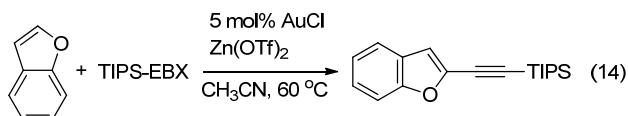
2010 年 Waser 课题组^[17]将底物拓展至噻吩时发现 Eq. 10 的条件下只能得到 2% 的噻吩炔基化产物, 即使增大浓度、更换溶剂或者提高温度也只能稍微提高收率(14%). 受到高价碘三氟甲基化试剂活化^[18]的启发, 该课题组尝试在反应体系中加入 Lewis 酸或 Brønsted 酸, 结果发现 1.2 equiv. 的 TFA 可以将收率大幅提高至 84% (Eq. 12).



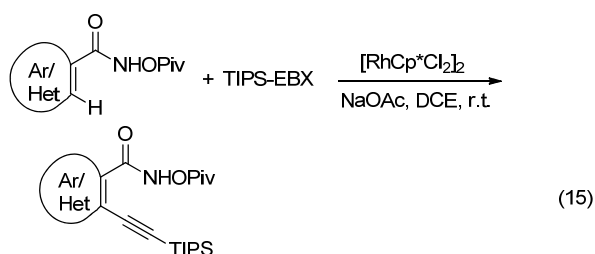
2012 年该课题组^[19]又将底物换作苯胺衍生物, 实现了苯胺的对位炔基化反应(Eq. 13). 这与此前报道的苯胺衍生物的邻位炔基化反应的区域选择性不同, 可能是由于 AuCl 催化的炔基化反应不需要含 N 官能团作为导向基团. 用咪唑 C—H 炔基化的最优反应条件(Eq. 10) 只能得到 14% 的 *N,N*-二苯基苯胺的炔基化产物, 而更换溶剂反应收率有很大的变化, 当异丙醇作溶剂时效果最佳, 收率可达 58%; 在此基础上增加 TIPS-EBX 的用量至 1.4 equiv. 收率可达 73%.



2013 年 Waser 课题组^[20]再次将底物拓展到苯并咪唑(Eq. 14), 与咪唑的炔基化反应类似, 此反应中加入了 Lewis 酸 Zn(OTf)₂, 通过 Zn(OTf)₂ 与 AuCl 的协同作用在温和条件下(60 °C, 空气)实现了苯并咪唑的 2 位炔基化反应.

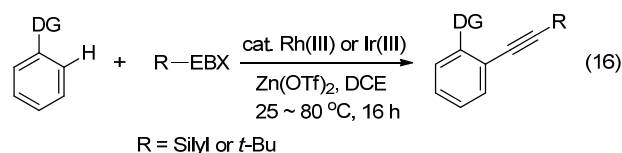


2014 年 Loh 课题组^[21]报道了在催化剂[RhCp*Cl₂]₂ 作用下芳环的炔基化反应(Eq. 15), 该反应使用 C(O)NHOPiv 作为导向基. 应用该策略可选择性地得到单炔基化产物, 所有反应示例中均没有检测到双炔基化产物. 该反应对一系列合成上有用的官能团有很好的耐受性, 芳环上带有吸电子基团或者给电子基团的底物都能以较高收率得到邻位炔基化产物, 因而可作为构建复杂分子的后期官能化方法.

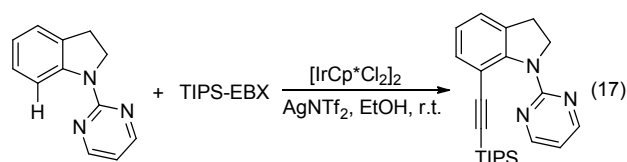


中国科学院大连化学与物理研究所的李兴伟课题组^[22]几乎与 Loh 课题组同时报道了在 Rh(III) 和 Ir(III) 催化体系作用下含导向基的芳环与高价碘试剂的炔基化反应(Eq. 16). 同样对于缺电子和富电子的芳环底物, 该

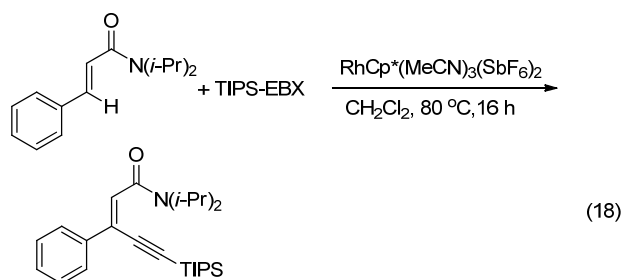
反应均可发生. Rh(III) 和 Ir(III) 催化体系对底物适用范围有一定的互补性. 反应以 [RhCp*Cl₂]₂ 或 [IrCp*Cl₂]₂ 为催化剂, 导向基团可以是含 N 杂环、C(O)NHOPiv 或是 C(O)NHOMe. 当含 N 杂环导向时, 单炔基化和双炔基化均可发生, 然而通过控制底物的化学计量可以调控反应的选择性, 这使得该反应在合成上将有很大的应用空间.



2015 年中国科学院上海药物研究所的李援朝课题组^[23]报道了类似的工作, 以 N 上咪唑保护的二氢咪唑为底物, 在 [IrCp*Cl₂]₂ 催化下实现与高价碘试剂的炔基化反应(Eq. 17). 咪唑环上的 N 原子兼有导向作用, 从而使该反应得以顺利进行.

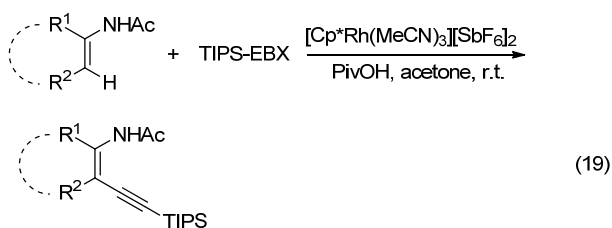


2014 年德国明斯特大学的 Glorius 课题组^[24]报道了带有导向基团 C(O)N(*i*-Pr)₂ 的苯乙烯衍生物与高价碘试剂在 RhCp*(MeCN)₃(SbF₆)₂ 催化下的炔基化反应(Eq. 18). 反应不需严格的无水无氧条件, 平行反应排除了氧气作为氧化剂的可能. 该反应的官能团耐受性较好, 芳环邻位、间位或对位连有吸电子基团或给电子基团的底物都能以较高收率得到炔基化产物. 除了芳环外, 碳碳双键 β 位连有烷基、炔基或者烯基反应均可进行, 但当 α 位有取代时将阻止反应的进行, 即使是甲基取代也得不到炔基化产物.

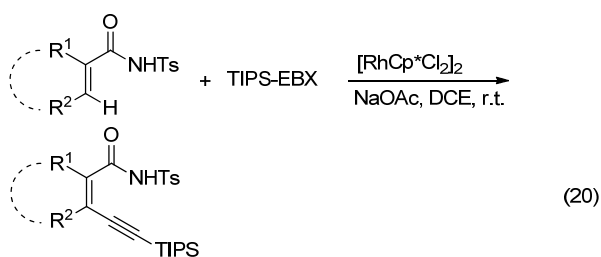


2014 年 Loh 课题组^[25]报道了类似的工作, 使用乙酰基为导向基团在 Rh(III) 催化下实现了丙烯酰胺与 TIPS-EBX 的炔基化反应(Eq. 19). 该反应当烯烃 α 位有芳基或烷基或酯基取代时均能以良好至优秀的收率得到炔基化产物, 与上述 Glorius 课题组发展的反应形成

很好的互补.



同年 Loh 课题组^[26]将导向基团换成磺酰亚胺, 在 Rh(III)催化下再次实现了丙烯酰胺与 TIPS-EBX 的炔基化反应(Eq. 20), 当烯烃只有 α 位有取代时收率介于 86%~99%. 磺酰亚胺导向基卓越的效果据推测可能是因其弱配位能力, 从而生成热力学不稳定的金属杂环状中间体, 正是由于这种活性中间体的存在, 使得其后续的转化更加容易发生. 该课题组尝试将所得炔基化产物进一步转化, 如 Pd 催化脱硅基/ Sonogashira 反应/分子内环化串联反应、NBS 作用下的亲电环化反应以及叠氮化合物与脱保护炔烃的环加成反应等, 这些后续转化显示了这一反应在合成上的应用潜力.

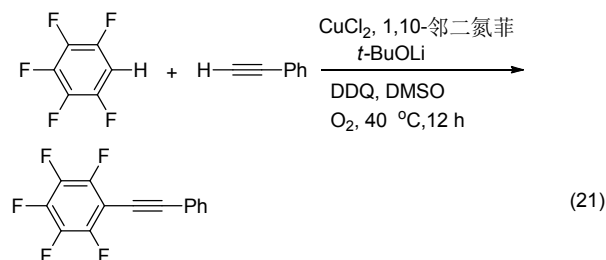


2 sp^2/sp^3 -C—H 交叉脱氢偶联

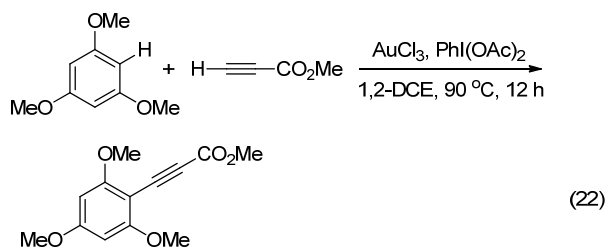
利用过渡金属催化剂依次活化端炔和芳环的 C—H 键从而实现两种底物的交叉脱氢偶联是合成化学家们追求的目标, 这样不需要预先活化底物, 因此可缩短反应步骤, 从而实现原子经济性. 然而这种偶联反应的挑战性在于依次活化两种不同 C—H 键的催化控制^[27], 以尽可能地抑制炔烃自偶联的副反应^[28].

2010 年中国科学院福建物质结构研究所的苏伟平课题组^[28]报道了 CuCl_2 催化五氟苯与端炔的反应(Eq. 21). 为了克服端炔自偶联的副反应, 该课题组用强碱 $t\text{-BuOLi}$ 代替弱碱, 并加入 π 受体 DDQ 促进还原消除, 实现了第一例芳环 C—H 键与端炔的炔基化反应. 含吸电子基团或给电子基团芳环取代的端炔均可反应, 且该反应对氯和溴取代基的耐受性较好, 可进一步发生 Pd(0)催化的偶联反应或者其他官能团转化过程.

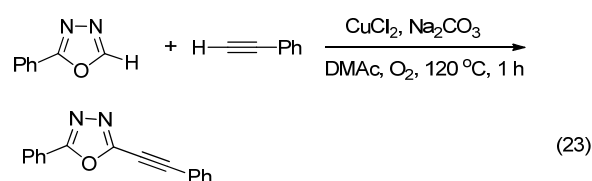
2010 年瑞士苏黎世大学的 Nevado 课题组^[29]报道了 1,3,5-三甲氧基苯与丙炔酸甲酯在 Ph_3PauCl 催化下的偶联反应(Eq. 22). 在对催化剂种类、溶剂极化和配位能



力以及碱进行优化时, 他们发现 Ph_3PauCl (5 mol%), NaHCO_3 (1 equiv.), 1,2-DCE 的反应体系最佳, 收率可达 85%. 该反应也可适用于其他富电子的芳环底物(如二烷氧基或三烷氧基/苯氧基取代的苯); 而对 N -苯基吡咯和 N -苯基吡啶, 反应虽然也可发生, 但选择性不高; 该反应对其他含吸电子取代基的端炔也可适用, 例如芳基炔基酮或烷基炔基酮, 收率中等到良好; 然而对苯乙炔, 因其自偶联副反应, 收率仅有 25%.

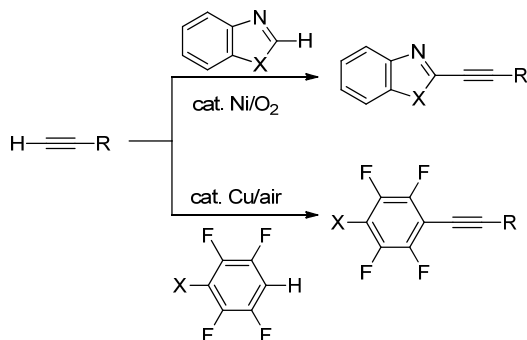


2010 年 Miura 课题组^[30]报道了 1,3,4-噁二唑与端炔在 CuCl_2 促进下的炔基化反应(Eq. 23). 该反应以 DMAc 为溶剂, O_2 为氧化剂, Na_2CO_3 (2 equiv.) 作为碱, 120 °C 时, 在 CuCl_2 (1 equiv.) 促进下生成 C—H 炔基化产物. 噁唑在该体系下也可发生反应, 不过需将碱的用量增加至 2.4 equiv., 且反应温度要提高到 150 °C. 以噁唑和噁唑为底物的炔基化反应条件都很苛刻, 使得该类反应的应用受限.



2010 年 Miura 课题组^[27]报道了唑类化合物与端炔在 NiBr_2/O_2 催化下的 C—H 炔基化反应, 以及多氟苯与端炔在 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{air}$ 催化下的炔基化反应(Scheme 5). 唑类的炔基化反应机理涉及到 Ni(II)与唑基锂和炔基锂的先后转金属化, 最后还原消除生成唑的炔基化产物和 Ni(0), Ni(0)被氧气氧化成 Ni(II), 从而实现催化循环. 在尝试进行多氟苯的炔基化反应时, 尽管多氟苯的 pK_a 值和唑类的 pK_a 值相近, 但用同样的反应条件却得不到产物, 在优化实验参数无效的情况下, 该课题组转而发展

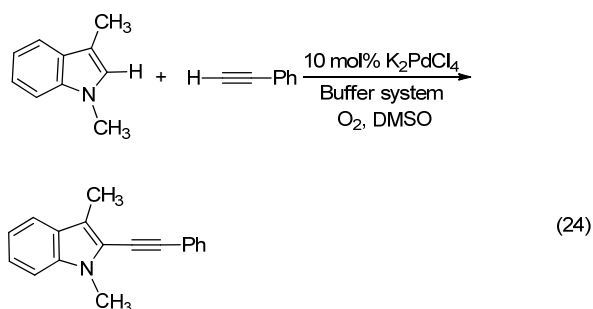
Cu 催化剂. 结果发现以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{phen}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂, 在室温、空气条件下即可得到炔基化产物.



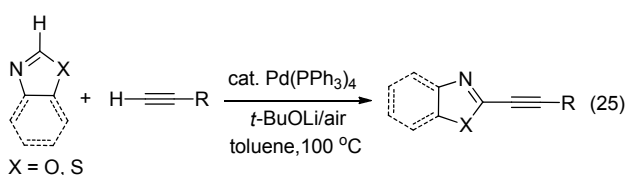
图式 5 活性 C—H 键与末端炔的交叉偶联

Scheme 5 Cross-coupling of activated C—H bond and terminal alkynes

2010 年加拿大 McGill 大学的李朝军课题组^[31]报道了吡啶与端炔在 Pd(II)催化下的氧化偶联反应(Eq. 24). 为了在吡啶 C-2 位反应, 该课题组选用 *N*,3-二甲基吡啶为底物, 用 CsCO_3 (20 mol%)-PivOH (200 mol%)作缓冲体系, 在 O_2 , 80 °C 及 K_2PdCl_4 催化下得到吡啶 2 位炔基化的产物. 实验中发现该缓冲体系很重要, 可能是因为参与了端炔脱质子和 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 氧化过程.

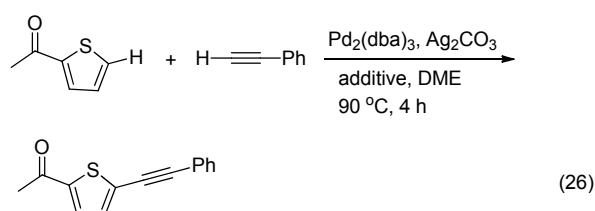


2011 年韩国先进科技学院的 Chang 课题组^[32]报道了空气下催化咪唑类与端炔的 C—H 炔基化反应(Eq. 25). 该反应可能的机理与 2010 年 Muira 阐释的 Ni 催化咪唑类炔基化机理类似, 首先是催化剂前体 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 被空气氧化成 Pd(II), 然后在碱的作用下和咪唑结合生成杂环 Pd(II) 中间体, 在碱的作用下进一步与炔基结合, 最后发生还原消除生成炔基化产物和 Pd(0), 实现催化循环.

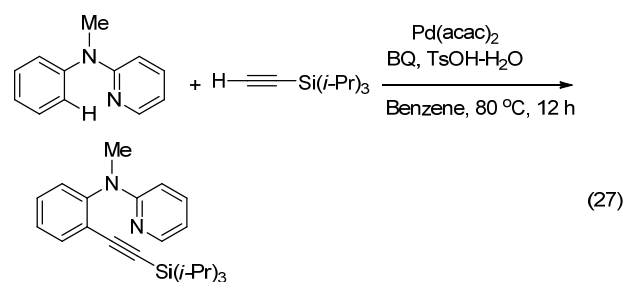


2013 年苏伟平课题组^[33]再次报道了噻吩与端炔在

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 催化下的炔基化反应(Eq. 26). 该反应中有相当多的端炔自偶联副产物. 武汉大学雷爱文课题组^[34]的相关工作发现降低钯催化剂的量可以有效抑制炔烃自偶联副反应, 这给予了苏伟平课题组以启发. 优化反应条件发现在 1 equiv. Cs_2CO_3 , 2 equiv. PivOH 及 0.5 equiv. Et_3N 存在下, 以 0.2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂可最大限度的抑制端炔自偶联的副反应, 使主产物收率达到 85%, 而副产物仅为 4%. 该反应的官能团耐受性很好, 对取代基如醛酮、卤素、酯、烯烃和三氟乙酰等相容性都很好, 且催化剂的用量很少, 因此该反应在合成化学中将有很好的应用前景.

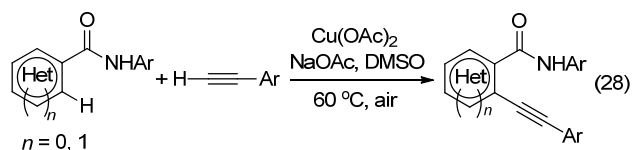


2012 年 Chang 课题组^[35]报道了第一例 Pd(II)催化惰性的芳环 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 与三异丙基硅基乙炔的氧化炔基化反应(Eq. 27). 该反应以 *N*-甲基-*N*-苯基-2-氨基吡啶为底物, 利用吡啶对 Pd(II)的络合作用实现了在苯环邻位的炔基化偶联反应. 在此之前该课题组尝试以 2-苯基吡啶、2-吡啶苯基酮、2-吡啶苯砜、苯酰胺等为底物, 但这些常用的含导向基的底物均没有效果. 机理研究表明连接苯环和吡啶的 N 可能有稳定过渡态的作用. 该反应对空间位阻较为敏感, 苯环 2 位或吡啶 6 位有取代基反应将难以进行, 如果 N 上甲基换成大基团如异丙基那么反应收率也很低, 这使得底物的范围受到很大限制.

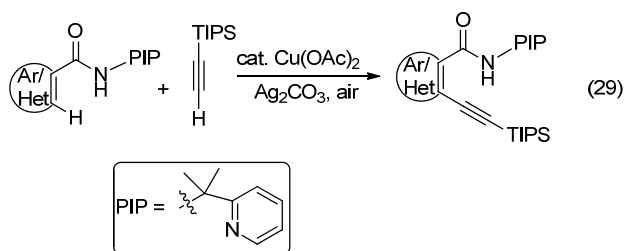


2014 年中国科学院上海有机化学研究所、美国 Scripps 研究所的余金权课题组^[36]报道了导向基参与的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 促进芳环/杂环与端炔的炔基化反应(Eq. 28). 与 Chang 报道的导向基不同, 余金权课题组所使用的酰胺噻唑啉导向基易引入也易脱除, 这使得底物范围有了很大的拓展. 事实上, 该反应不仅可对各类芳环实现炔基化, 对吡咯、咪唑、苯并咪唑、吡啶、咪唑等杂环的炔基化收率也比较良好; 同时该反应在克级规模下也能

够顺利地进行, 这一系列特征都表明了该反应将在合成化学以及药物化学中具有一定的应用前景.



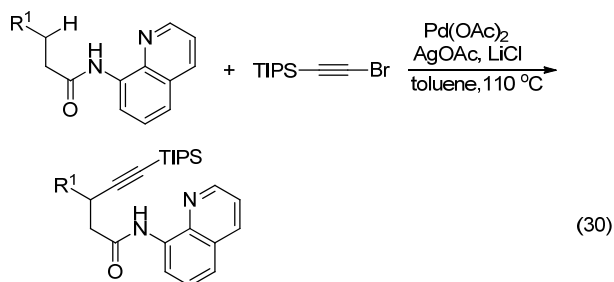
2014 年浙江大学史炳锋课题组^[37]报道了类似的工作, 他们以 C(O)NHPIP 为导向基团在 Cu(OAc)₂ (30 mol%)和 Ag₂CO₃ (2.0 equiv.)促进下实现了芳环/杂环邻位的炔基化(Eq. 29).



3 C(sp³)—H 炔基化反应

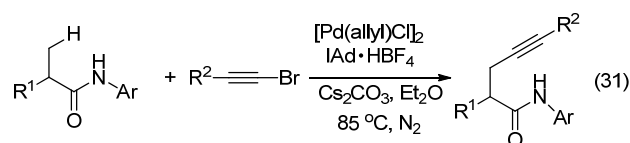
与 C(sp²)—H 炔基化反应相比, C(sp³)—H 炔基化反应更加难以进行. 一方面因为 C(sp³)—H 键能较 C(sp²)—H 键能高, 另一方面很难选择性地实现某个 C(sp³)—H 键的炔基化. 一种策略是利用导向基与过渡金属的络合作用实现 C(sp³)—H 键活化, 从而实现炔基化.

2011 年 Chatani 课题组^[38]报道了第一例脂肪酸衍生物中未活化的 C(sp³)—H 的炔基化反应(Eq. 30). 该反应以 8-氨基喹啉为导向基, 在 Pd(OAc)₂ 催化下实现了酰胺 β 位的炔基化. 反应的局限主要在于只有亚甲基上的 C—H 可以得到收率有合成价值的炔基化产物, 而甲基和次甲基的炔基化效率均很低. 当底物 β-C 上没有 H 时, 炔基化反应会选择性地发生在 γ-C 上. 2014 年该课题组^[39]将纳米颗粒的 Pd 催化剂 SAuPd 应用于该类反应, 显示出了该类催化剂具有良好的活性, 而且可重复使用十次以上.



2013 年余金权课题组^[40]采用 Pd(0)/NHC 和 Pd(0)/PR₃ 催化剂实现了对 C(sp³)—H 键与炔溴的炔基化

反应(Eq. 31). 与 Chatani 所报道的 Pd(II)/Pd(IV)催化循环不同, 此反应涉及的 Pd(0)/Pd(II)催化循环对一系列配体兼容性较好, 且不需要加入氧化剂. 用炔基碘化物进行反应时, 生成的炔化物会进一步发生 Pd 催化氨基炔基化副反应, 而改用炔溴可以提高主产物的比例. 极性强的配体的溶剂会促进炔溴的分解, 因而得不到目标产物, 用新蒸馏的 Et₂O 作溶剂可将收率提高至 61%, 而副产物只有 2%. 筛选配体和催化剂时发现[Pd(allyl)Cl]₂ (5 mol%)和 IAd·HBF₄ (20 mol%)的催化效果最好, 可将主产物收率提高至 81%.



4 结论与展望

按炔基试剂的分类全面总结了 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 直接炔基化反应的进展. 与传统的 Sonogashira 反应相比, 最新发展的这些炔基化反应具有以下优点: (1)不需要对底物进行预先官能团化, 缩短了反应步骤; (2)反应条件较温和, 易于操作, 很多催化体系可以在空气以及室温条件下催化反应; (3)底物的适用范围得以扩展, 无论对于缺电子或富电子的芳环/杂环或是含导向基的脂肪烃, 反应均可在一定的催化体系中进行.

上述 C—H 键炔基化反应对 Sonogashira 偶联反应作了很好的补充, 使炔基化反应底物的适用范围更加广泛. 然而, C—H 键炔基化反应领域仍然存在一些有待解决的问题. 首先, Glaser 偶联作为 C—H 键炔基化反应中的竞争性反应, 将造成了炔试剂的无谓消耗, 而目前采用的方法仅仅是使用大位阻的炔或者加大其的用量. 因此, 如何有效抑制此类副反应对于 C—H 键炔基化反应的发展具有重大意义. 其次, C—H 键与端炔 C(sp)—H 键之间的交叉脱氢偶联(CDC)反应是一种最为理想的炔基化反应, 但是这类反应研究相对较少, 反应的底物适用范围较为狭窄, 如何进一步拓展此类反应的底物适用范围, 有待于进一步研究. 第三, 目前 C—H 键炔基化反应主要依赖于配位性导向基团的辅助, 而非导向的 C—H 键炔基化反应主要集中于一些比较特殊的富电子芳环以及含有酸性氢的一些杂环类底物, 因此发展更为普遍的选择性高的非导向 C—H 键活化反应也是亟待解决的课题. 第四, 对于 C(sp³)—H 炔基化反应, 目前的方法均使用炔基卤代物为炔基化试剂, 底物仅仅局限于脂肪酸衍生物, 因此急需发展不同类型底物(如胺、醇、醚)的 C(sp³)—H 炔基化反应. 而不对称 C—H 键炔基化研

究也将是这一领域面临的另一重大挑战。

References

- [1] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [2] Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096.
- [3] Kobayashi, K.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8528.
- [4] Amemiya, R.; Fujii, A.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4333.
- [5] Tobisu, M.; Ano, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3250.
- [6] Kalinin, V. K.; Pashchenko, D. N.; She, F. M.; Mendeleev. *Commun.* **1992**, *2*, 60.
- [7] Trofimov, B. A.; Stepanova, Z. V.; Sobenina, L. N.; Mikhaleva, A. B. I.; Ushakov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6513.
- [8] (a) Sobenina, L. N.; Demenev, A. P.; Mikhaleva, A. B. I.; Ushakov, I. A.; Vasil'tsov, A. M.; Ivanov, A. V.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7139.
(b) Gu, Y.; Wang, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 763.
- [9] Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173.
- [10] (a) Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4156.
(b) Besselievre, F.; Piguel, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9553.
(c) Kim, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1868.
- [11] Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *75*, 1764.
- [12] Chatani, N.; Tobisu, M.; Ano, Y. *Synlett* **2012**, *23*, 2763.
- [13] Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 354.
- [14] Xu, Y.-H.; Zhang, Q.-C.; He, T.; Meng, F.-F.; Loh, T.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1539.
- [15] Brand, J. P.; Charpentier, J.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346.
- [16] Tolnai, G. L.; Ganss, S.; Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112.
- [17] Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7304.
- [18] Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332.
- [19] Brand, J. P.; Waser, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 744.
- [20] Li, Y.; Waser, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1763.
- [21] Feng, C.; Loh, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2722.
- [22] (a) Xie, F.; Qi, Z.; Yu, S.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780.
(b) Zhang, X.; Qi, Z.; Gao, J.; Li, X. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9329.
- [23] Wu, Y.; Yang, Y.; Zhou, B.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1946.
- [24] Collins, K. D.; Lied, F.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4459.
- [25] Feng, C.; Feng, D.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9865.
- [26] Feng, C.; Feng, D.; Luo, Y.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5956.
- [27] Matsuyama, N.; Kitahara, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2358.
- [28] Wei, Y.; Zhao, H.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2522.
- [29] Haro, T.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512.
- [30] Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764.
- [31] Yang, L.; Zhao, L.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4184.
- [32] Kim, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1474.
- [33] Jie, X.; Shang, Y.; Hu, P.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3630.
- [34] Weng, Y.; Cheng, B.; He, C.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9547.
- [35] Kim, S. H.; Park, S. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5162.
- [36] Shang, M.; Wang, H.-L.; Sun, S.-Z.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11590.
- [37] Liu, Y.-J.; Liu, Y.-H.; Yin, X.-S.; Gu, W.-J.; Shi, B.-F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 205.
- [38] Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12984.
- [39] Al-Amin, M.; Arisawa, M.; Shuto, S.; Ano, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1631.
- [40] He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3387.

(Zhao, C.)