



四丁基溴化铵催化炔基酮的氢化反应

周宾斌¹, 陈景超^{1*}, 杨帆¹, 罗绍健², 杨雪梅², 王应丽², 樊保敏^{2*}

1. 民族药资源化学国家民族事务委员会-教育部重点实验室, 云南民族大学, 昆明 650500

2. 云南民族大学化学与环境学院, 昆明 650500

*通讯作者, E-mail: chenjingchao84@163.com; adams.bmf@hotmail.com

收稿日期: 2021-12-31; 接受日期: 2022-05-05; 网络版发表日期: 2022-06-27

国家自然科学基金(编号: 21961045, 22061048)资助项目

摘要 炔丙醇类化合物因其同时具有炔基与羟基两种官能团, 在医药、农药及功能分子材料方面有很多的应用, 同时也是有机合成中一类用途很广泛的中间体。目前获得炔丙醇类化合物的方法通常依赖于过渡金属催化的氢化反应和羰基化合物的炔基化反应, 制备成本较高, 基团耐受性差。本文报道了一类四丁基溴化铵催化的炔基酮与频那醇硼烷的氢化反应, 以高达94%收率合成了一系列炔丙醇化合物。该反应为炔丙醇类化合物的合成提供了一种便捷、经济、高效的方法。

关键词 有机小分子催化, 氢化, 炔基酮, 炔丙醇, 四丁基溴化铵

1 引言

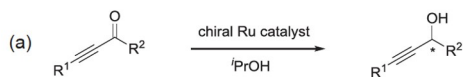
炔丙醇化合物分子中同时含有炔基和羟基, 是一类很重要的有机合成中间体^[1]。近年研究发现, 其在医药、合成材料、高分子、石油等方面具有广泛的应用价值, 而且在表面活性、分散性、缓释性能方面表现出很强的优良性能^[2]。此外, 炔丙醇类化合物可用于合成多种具有显著药理活性的化合物, 如前列腺素、维生素E和K、水螅素、二氢麻幼酮、日本甲虫信息素等^[3]。

尽管具有炔丙醇化合物结构的天然产物受到广泛关注, 但天然药材中含炔丙醇化合物成分的含量极低, 所以化学合成方法成为了其主要获得途径。目前, 合成炔丙醇类化合物的方法主要有两类: (1) 通过金属催化的炔酮化合物的氢化反应来制备。其中发展了以Ru^[4]

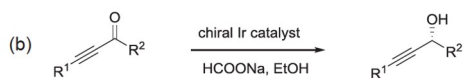
和Mg^[5]为催化剂对炔基酮化合物进行氢化或转移氢化。(2) 通过端基炔烃对羰基化合物进行加成从而获得炔丙醇类化合物。该类反应通过强碱与端基炔烃的末端氢反应来生成炔基中间体, 但强碱的加入通常使得其他官能团的耐受性较差^[6]。尽管近年来发展了一类催化炔基化反应, 但在底物适用性方面仍然不能令人满意。炔基酮氢化是最直接高效合成炔丙醇类化合物的方法之一。尽管酮的催化还原反应研究已较为成熟^[7], 但炔酮化合物的还原仍具有一定挑战性。1997年, Noyori课题组^[8]以手性钌催化剂和异丙醇为氢源报道了炔基酮的不对称转移氢化反应, 对映选择性高达94%~99% (图1a)。其后, 周其林课题组^[9]以手性螺环配体配合的铱催化剂, 同样以高收率和高对映选择性实现了炔基酮的不对称转移氢化反应(图1b)。Vilotijevic等^[10]开发了三丁基膦为路易斯碱催化剂的炔基酮

引用格式: Zhou B, Chen J, Yang F, Luo S, Deng Y, Yang X, Wang Y, Fan B. Hydrogenation of alkynyl ketones catalyzed by tetrabutylammonium bromide. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1112–1116, doi: 10.1360/SSC-2021-0259

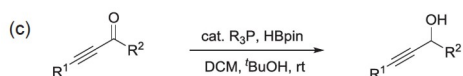
Noyori: palladium-catalyzed transfer hydrogenation of acetylenic ketones with 2-propanol



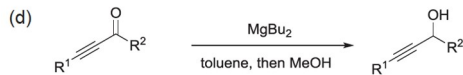
Zhou: iridium-catalyzed transfer hydrogenation of acetylenic ketones with HCO₂Na



Vilotijevic: Lewis-base-catalysed transfer hydrogenation of acetylenic ketones with pinBH:



Rueping: Mg-catalyzed transfer hydrogenation of acetylenic ketones with HBpin and MeOH:



This work: Mg-catalyzed transfer hydrogenation of acetylenic ketones with HBpin and MeOH:

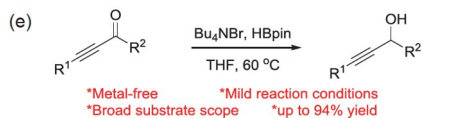


图 1 炔基酮的氢化反应(网络版彩图)

Figure 1 The transfer hydrogenations of ynones (color online).

的转移氢化反应, 该反应中叔丁醇的加入可抑制炔基酮的1,4-还原和二聚副反应(图1c). Rueping课题组^[5]报道了丁基镁催化的烯基酮和炔基酮的硼氢化反应, 其产物经甲醇解离后得到相应的异丙醇和炔丙醇(图1d). 本课题组致力于开发路易斯酸和过渡金属共催化的不对称转移氢化反应^[11], 随后发现路易斯酸的单独使用也能促进该类反应的发生^[12]. 近年来, 以受阻路易斯酸碱对(FLPs)为代表的小分子催化剂在氢化反应中得到重视^[13]. 基于氢化反应在化学工业和制药工业中的大规模应用, 发展其他类型的小分子催化的氢化反应仍然十分必要. 本文报道了一种四丁基溴化铵催化炔基酮与频那醇硼烷(H-Bpin)的氢化反应(图1e).

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

乙腈(MeCN)、1,2-二氯乙烷(DCE)经氢化钙回流干燥; 1,4-二氧六环(1,4-dioxane)、四氢呋喃(THF)、甲苯(toluene)经钠-二苯甲酮回流干燥. 其他溶剂如无特殊说明为直接使用. 本文中所述四丁基溴化铵(Bu₄NBr)、四丁基碘化铵(Bu₄NI)、四甲基碘化铵(Me₄NI)

等季铵盐购买于天津市大茂化学试剂厂和天津市福晨化学试剂厂(中国). 四苯基碘化磷(Ph₄PI)购买于安耐吉化学试剂公司(中国). 三氟甲磺酸锌(Zn(OTf)₂)、三氟甲磺酸银(AgOTf)、三氟甲磺酸铜(Cu(OTf)₂)等路易斯酸购买于安耐吉试剂公司(中国). 底物4-苯基-3-丁基-2-酮和4-三甲基硅基-3-丁炔-2-酮分别购买于安耐吉化学试剂公司(中国)和九鼎化学试剂公司(中国).

熔点选用X-4型熔点仪(河南巩义予华仪器有限责任公司, 中国)测定. 核磁共振谱(nuclear magnetic resonance, ¹H NMR和¹³C NMR)由Bruker 400 M核磁共振仪(美国)测定, 以四甲基硅烷作内标. 所有的化合物反应操作均在米开罗那手套箱中称量并在真空线上按照标准Schlenk技术(SST)操作.

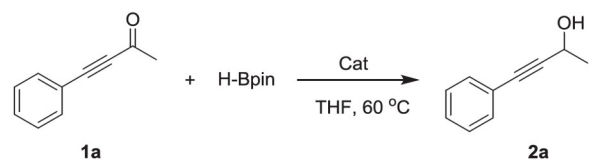
2.2 实验方法

四丁基溴化铵催化炔基酮转移氢化反应的一般方法: 将四丁基溴化铵(0.02 mmol)和无水四氢呋喃(2 mL)加入有搅拌子的史奈克管中, 之后加入H-Bpin (1.0 mmol), 将有搅拌子的史奈克管取出手套箱, 用微量进样器向其中注入炔基酮(0.2 mmol), 于60℃油浴加热搅拌. 反应期间, 用微量进样器取样并通过薄层色谱检测反应进行情况, 待反应完成后, 向反应液中加入氢氧化钠溶液2 mL (15 M)和2 mL 甲醇进行淬灭, 搅拌6 h后, 用乙酸乙酯(30 mL)进行萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后经硅胶柱层析得到炔基醇.

3 结果与讨论

3.1 反应条件的筛选及优化

首先, 我们以四丁基碘化铵(Bu₄NI, 0.02 mmol)为催化剂, 以H-Bpin (1.0 mmol)为氢源, 以THF (2 mL)为溶剂对4-苯基-3-丁炔-2-酮(1a, 0.2 mmol)进行氢化反应, 在48 h后以87%的收率得到了炔丙醇2a (表1, entry 1). 为了进一步提高收率, 我们对反应条件进行了系统优化. 通过对催化剂进行考察, 发现Bu₄NBr和四丁基氯化铵(Bu₄NCI)有最佳的催化效果, 反应时间减短, 收率分别提高至94%和90% (表1, entries 2和3). 而在使用四丁基三氟甲磺酸铵(Bu₄NOTf)、Me₄NI和Ph₄PI时, 反应收率为70%、63%和35% (表1, entries 4~6). 同时我们也考察了部分路易斯酸催化剂在当前反应中的效

表 1 反应条件优化^{a)}Table 1 Reaction condition optimization^{a)}


Entry	Cat.	Time (h)	Yield (%) ^{b)}
1	Bu ₄ NI	48	87
2	Bu ₄ NBr	23	94
3	Bu ₄ NCI	23	90
4	Bu ₄ NOTf	48	70
5	Me ₄ NI	48	63
6	Ph ₄ PI	48	35
7	Zn(OTf) ₂	48	31
8	AgOTf	48	35
9	Cu(OTf) ₂	48	31
10	ZnI ₂	24	73
11	/	48	31
12 ^{c)}	Bu ₄ NBr	55	75

a) 反应条件: **1a** (0.2 mmol), H-Bpin (1.0 mmol), Bu₄NBr (0.02 mmol), THF (2 mL); b) 分离收率; c) 使用5 mmol% Bu₄NBr.

果,发现所使用的Zn(OTf)₂、AgOTf和Cu(OTf)₂,仅以31%、35%和31%的收率得到目标炔丙醇**2a**(表1, entries 7~9). 在使用ZnI₂时,反应时间缩短,产率中等(表1, entry 10). 最后我们进行了空白对照实验(表1, entry 11),在不加催化剂的条件下,48 h后以31%的收率得到了**2a**. 因此控制实验说明大多数路易斯酸催化剂如Zn(OTf)₂、AgOTf和Cu(OTf)₂对该反应几乎没有作用(表1, entries 7~9),而季铵盐类催化剂则有明显的促进作用. 接下来,我们尝试降低催化剂的用量. 当催化剂的用量下降到5 mmol%时,反应时间由23 h延长至55 h,产率下降至75%(表1, entry 12). 因此,10 mmol% Bu₄NBr为该反应的最佳催化剂.

之后,我们比较了不同溶剂在当前反应中的效果(表2). 当使用二氯乙烷(DCE)和MeCN为溶剂时,反应结果较差,仅以52%的收率得到烯丙醇**2a**(表2, entries 2和3). 使用甲苯(Tol)、1,4-二氧六环和*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂时,能以中等至较好收率得到产物**2a**(表2, entries 4~6). 随后,我们对H-Bpin的用量进行了考察,当使用3.0 eq.或1.2 eq. H-Bpin时,反应速度明

表 2 反应条件优化^{a)}Table 2 Reaction condition optimization^{a)}

Entry	Solvent	Time (h)	Yield (%) ^{b)}
1	THF	23	94
2	DCE	48	52
3	MeCN	48	52
4	Tol	48	60
5	1,4-Dioxane	48	69
6	DMF	48	83
7 ^{c)}	THF	72	65
8 ^{d)}	THF	72	50

a) 反应条件: **1a** (0.2 mmol), H-Bpin (5 eq.), Bu₄NBr (0.02 mmol), THF (2 mL); b) 分离收率; c) 使用0.6 mmol H-Bpin; d) 使用0.24 mmol H-Bpin.

显减慢,并仅以中等收率(65%、50%)得到目标烯丙醇产物**2a**(表2, entries 7和8).

3.2 底物适用性研究

接下来,我们在最优反应条件下对反应底物适用范围进行了考察(表3). 苯环上含有邻位、间位或者对位甲基的炔酮(**1b**~**1d**)都能在四丁基溴化铵催化下顺利进行氢化反应,以较高的收率生成相应的炔醇产物. 使用苯环对位含有异丙基和叔丁基较大位阻基团的底物,也能顺利得到目标产物**2e**和**2f**. 当用苯环上含有卤素原子(**1g**~**1j**)或三氟甲基取代(**1k**)的底物时,收率均略微下降. 与之相反,苯环对位含有甲氧基的底物(**1l**)得到了较高的收率. 这说明富电子的炔丙酮在当前反应中更有利. 含有噻吩基团的炔丙酮(**1m**)也被成功应用于当前氢化反应. 含有乙基和三氟乙酰基的炔丙酮(**1n**和**1o**)也能被还原为相应的炔丙醇. 而炔丙酯(**1p**和**1q**)和苯基酮(**1r**)在当前条件下不适用,原因可能是当前催化体系活性不够. 烷基取代的炔丙酮(**1s**~**1u**)在当前反应体系中也适用,但收率较低.

最后,我们通过克级实验研究了当前反应的实用性(图2). 当使用1 g 4-苯基-3-丁炔-2-酮**1a**作为反应底物时,在标准条件下能以80%的收率得到目标产物**2a**,这证明了该反应适用于烯丙醇类化合物的大量制备.

3.3 反应机理探究

根据相关类似报道^[13,14],我们对反应机理进行了

表 3 小分子催化炔基酮的氢化反应底物适用性研究

Table 3 Scope of substrates for hydrogenation

$\text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 + \text{H-Bpin} \xrightarrow[\text{THF, 60}^\circ\text{C}]{\text{Bu}_4\text{NBr}} \text{R}^1-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^2$	
 1a-u	 2a-u
 2a, 23h, 94% yield	 2b, o-Me, 72h, 80% yield 2c, m-Me, 60h, 79% yield 2d, p-Me, 72h, 80% yield
 2e, R = ^t Pr, 72h, 59% yield 2f, R = ^t Bu, 72h, 53% yield	 2g, R = o-F, 72h, 55% yield 2h, R = p-F, 43h, 62% yield 2i, R = p-Br, 72h, 69% yield 2j, R = p-Cl, 53h, 66% yield
 2k, 72h, 70% yield 2l, 72h, 92% yield	 2m, 72h, 79% yield
 2n, R = Et, 72h, 82% yield 2o, R = CF ₃ , 72h, 70% yield 2p, R = OMe, 72h, ND 2q, R = OEt, 72h, ND	 2r, R = Ph, 72h, ND
 2s, 48h, 40% yield 2t, 72h, 40% yield 2u, 72h, 16% yield	

推测(图3)。首先, 四丁基溴化铵与H-Bpin形成活性路易斯酸碱对A。之后, 路易斯酸碱对A与炔丙酮1a发生以B为中间体的硼氢化反应得到中间体C。中间体C与H-Bpin进行配体交换生成中间体D。最后, D在反应后处理中与水作用解离出氢化产物2a。

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com。补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责。

参考文献

- (a) Takahashi K, Arai Y, Honda T. *Tetrahedron Lett*, 2017, 58: 4048–4050; (b) Trost BM, Weiss AH. *Adv Synth Catal*, 2009, 351: 963–983; (c) Nakayama A, Kogure N, Kitajima M, Takayama H. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 8025–8028; (d) Zhang J, Miao Z. *Org Biomol Chem*, 2018, 16: 9461–9471
- (a) Yin L, Liebscher J. *Chem Rev*, 2007, 107: 133–173; (b) Koike T, Akita M. *Org Biomol Chem*, 2019, 17: 5413–5419; (c) LaPorte M, Hong KB, Xu J, Wipf P. *J Org Chem*, 2013, 78: 167–174; (d) Crespo-Quesada M, Yarulin A, Jin M, Xia Y, Kiwi-Minsker L. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 12787–12794
- (a) Vigneron JP, Bloy V. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21: 1735–1738; (b) Pu L. *Tetrahedron*, 2003, 59: 9873–9886
- (a) Shatskiy A, Kivijärvi T, Lundberg H, Tinnis F, Adolfsson H. *ChemCatChem*, 2015, 7: 3818–3821; (b) Druais V, Hall MJ, Corsi C, Wendeborn SV, Meyer C, Cossy J. *Tetrahedron*, 2010, 66: 6358–6375; (c) Kumaraswamy G, Narayanarao V, Shanigaram P, Balakishan G.

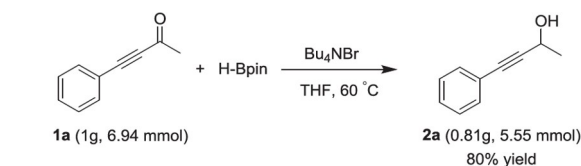


图 2 克级反应

Figure 2 Gram scale reaction.

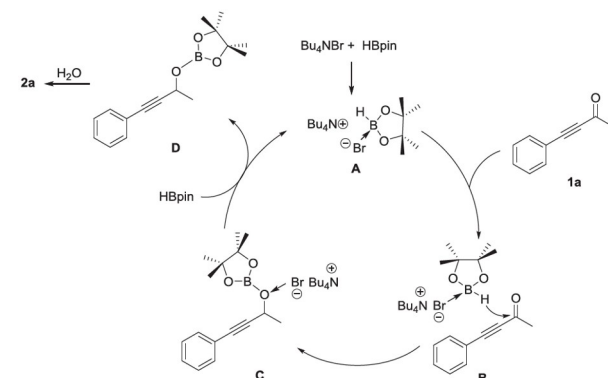


图 3 推测的反应机理

Figure 3 Proposed reaction mechanism.

4 结论

我们采用廉价易得的H-Bpin为氢源, 以四丁基溴化铵为有机小分子催化剂, 实现了炔丙酮的氢化反应。该反应收率较好, 适用范围较广且适用于烯丙醇类化合物的制备。

- Tetrahedron*, 2015, 71: 8960–8964; (d) Matsumura K, Hashiguchi S, Ikariya T, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8738–8739
- 5 Jang YK, Magre M, Rueping M. *Org Lett*, 2019, 21: 8349–8352
- 6 (a) Shachat N, Bagnell Jr. JJ. *J Org Chem*, 1962, 27: 1498–1504; (b) Babler JH, Liptak VP, Phan N. *J Org Chem*, 1996, 61: 416–417; (c) Tzalis D, Knochel P. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1463–1465
- 7 (a) Li J, Lu Y, Zhu Y, Nie Y, Shen J, Liu Y, Liu D, Zhang W. *Org Lett*, 2019, 21: 4331–4335; (b) Lu B, Wang Q, Zhao M, Xie X, Zhang Z. *J Org Chem*, 2015, 80: 9563–9569; (c) Li W, Fan W, Ma X, Tao X, Li X, Xie X, Zhang Z. *Chem Commun*, 2012, 48: 8976–8978
- 8 Matsumura K, Hashiguchi S, Ikariya T, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8738–8739
- 9 Zhang YM, Yuan ML, Liu WP, Xie JH, Zhou QL. *Org Lett*, 2018, 20: 4486–4489
- 10 Schömborg F, Zi Y, Vilotijevic I. *Chem Commun*, 2018, 54: 3266–3269
- 11 (a) Shen G, Chen J, Xu D, Zhang X, Zhou Y, Fan B. *Org Lett*, 2019, 21: 1364–1367; (b) Dai Y, Chen J, Wang Z, Wang T, Wang L, Yang Y, Qiao X, Fan B. *J Org Chem*, 2021, 86: 7141–7147; (c) Wang Z, Yang C, Chen J, Yang F, Khan R, Yang Y, Qiao X, Su Z, Fan B. *Asian J Org Chem*, 2021, 10: 1530–1535
- 12 Shen G, Liu H, Chen J, He Z, Zhou Y, Wang L, Luo Y, Su Z, Fan B. *Org Biomol Chem*, 2021, 19: 3601–3610
- 13 (a) Stephan DW. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 10018–10032; (b) Stephan DW, Erker G. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 46–76; (c) Stephan DW, Erker G. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2–44; (d) Stephan DW. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 306–316
- 14 (a) Kim H, Kim HT, Lee JH, Hwang H, An DK. *RSC Adv*, 2020, 10: 34421–34427; (b) Wu Y, Shan C, Ying J, Su J, Zhu J, Liu LL, Zhao Y. *Green Chem*, 2017, 19: 4169–4175

Hydrogenation of alkynyl ketones catalyzed by tetrabutylammonium bromide

Binbin Zhou¹, Jingchao Chen^{1*}, Fan Yang¹, Shaojian Luo², Xuemei Yang², Yinli Wang², Baomin Fan^{2*}

¹ Key Laboratory of Chemistry in Ethnic Medicinal Resources, State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education, Yunnan Minzu University, Kunming 650500, China

² School of Chemistry and Environment, Yunnan Minzu University, Kunming 650500, China

*Corresponding authors (email: chenjingchao84@163.com; adams.bmf@hotmail.com)

Abstract: Propargyl alcohol compounds have many applications in medicine, pesticides and functional molecular materials, and are also important intermediates in organic synthesis because they contain alkynyl and hydroxyl groups in the molecules. The common preparation methods for propargyl alcohol usually rely on the transition metal catalyzed hydrogenation reaction and the alkynylation of ketones, which is high cost and with poor tolerance of the substitution groups. In this article, the hydrogenation reaction of alkynyl ketones with pinacolborane was developed with tetrabutylammonium bromide as catalyst. The present method provided a convenient, economical and efficient method for the synthesis of propargyl alcohol compounds.

Keywords: small organic molecule catalyst, transfer hydrogenation, alkynyl ketone, propargyl alcohol, tetrabutylammonium bromide

doi: [10.1360/SSC-2021-0259](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0259)