

炔烃官能团化反应

陈惠琴

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2025年4月19日; 录用日期: 2025年5月11日; 发布日期: 2025年5月23日

摘要

炔烃的官能团化反应作为现代有机合成化学的核心研究领域之一, 在功能分子构筑和先进材料制备方面具有重要的应用价值。该反应体系通过精准构建碳-碳键及碳-杂原子键, 为复杂有机分子的高效合成提供了重要的方法学基础。根据现有研究报道, 过渡金属催化体系凭借其优异的区域和立体选择性, 在天然产物全合成中展现出独特优势。

关键词

金属催化, 炔烃, 官能团化

Alkyne Functionalization Reaction

Huiqin Chen

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Apr. 19th, 2025; accepted: May 11th, 2025; published: May 23rd, 2025

Abstract

The functionalization of alkynes, as one of the central research areas in modern organic synthetic chemistry, holds significant application value in the construction of functional molecules and the preparation of advanced materials. This reaction system provides a crucial methodological foundation for the efficient synthesis of complex organic molecules through the precise formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. According to existing research reports, transition metal catalytic systems exhibit unique advantages in the total synthesis of natural products due to their exceptional regioselectivity and stereoselectivity.

Keywords

Metal Catalysis, Alkyne, Functionalization



1. 引言

炔烃作为有机化学的一个重要分支，在药物和材料领域应用广泛。在药物研发中，炔烃官能团化反应[1]-[3]已用于制备多种生物活性分子，如抗癌、抗病毒化合物，为药物分子修饰与优化提供了灵活方法。在光电材料、荧光探针及高性能聚合物制备中，该反应展现出显著潜力，推动了新型功能材料的开发。随着研究深入，其应用范围不断扩大，发展前景日益突出。本文主要阐述金属催化炔烃官能团化反应。

2. 金属催化炔烃官能团化反应

2.1. 铜催化炔烃官能团化反应

2018 年，Fañanás-Mastral 课题组在铜催化炔烃烯丙基化反应领域取得了重要进展[4] (图 1)。该团队以 CuCl 作为催化剂，PCy₃ 为配体，1,4-二溴-2-丁烯为反应底物，成功实现了这一转化过程。研究表明，该方法对末端炔烃表现出良好的反应活性。根据实验数据，研究人员提出了可能的反应机理：首先，铜催化剂与 B₂pin₂ 发生转金属化作用生成烯基铜中间体；随后，该中间体通过迁移插入过程与 1,4-二溴-2-丁烯发生反应；最终经过还原消除步骤，以优异的 SN₂' 选择性获得目标产物。

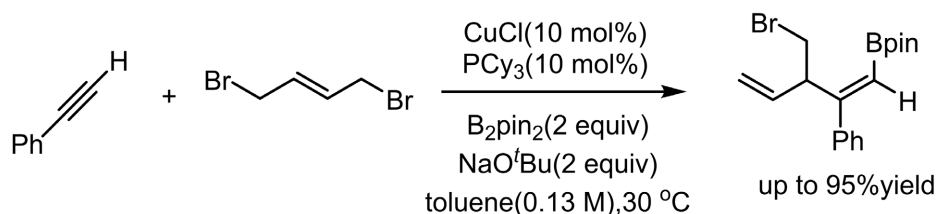


Figure 1. Copper-catalyzed allylation of alkynes

图 1. 铜催化炔烃烯丙基化

2022 年，Fañanás-Mastral 课题组在铜催化作用下，实现炔烃对映和非对映选择性烯丙基化反应[5] (图 2)。该研究以烯丙基二氯偕胺为底物，由于其分子结构中包含两个氯原子，使得反应的选择性控制面临显著挑战。研究团队创新性地开发了一种含有手性磺酸酯功能化的 NHC 配体的铜催化剂，成功实现了末端炔烃与烯丙基偕二氯及 B₂pin₂ 的高效偶联，以 95% 的收率和 99:1 E/Z 选择性得到烯基氯目标产物。通过深入的 DFT 理论计算研究，课题组揭示了反应的选择性控制机制：配体与烯丙基偕二氯之间的阳离子桥连相互作用在调控 Z 选择性方面起着决定性作用。具体而言，锂离子桥在过渡态中形成了较大的 C_{NHC}-Cu-C_α 二面角，这种空间效应促使烯丙基底物向 Bpin 单元靠近，从而产生更强的排斥作用，最终有利于 E-烯基氯产物的形成。此外，研究团队通过系统的控制实验发现，金属阳离子的尺寸效应对 Z 选择性的调控具有重要影响。当使用 NaO^tBu 替代 LiO^tBu 时，反应的选择性从 99:1 显著降低至 84:16。进一步的过渡态分析表明，较大的钠阳离子可能与两个氯原子产生更强的配位作用，形成更稳定的过渡态结构，从而导致其能量降低。

2.2. 铈催化炔烃官能团化反应

2019 年，宋振雷课题组在有机硅化学领域取得重要进展，成功开发了一种铈催化的硅杂环丁烷(SCBs)

与未活化炔烃的新型环化反应[6] (图 3)。该反应能够高效构建硅杂环己烯类化合物,并展现出优异的化学选择性。研究团队通过系统的条件优化发现,当使用手性联萘亚磷酰胺作为配体时,若在其 3,3'位引入三氟甲基取代基,可显著提升反应的立体选择性,从而在硅中心实现良好的对映体控制。这一发现为手性硅杂环化合物的合成提供了新的策略。

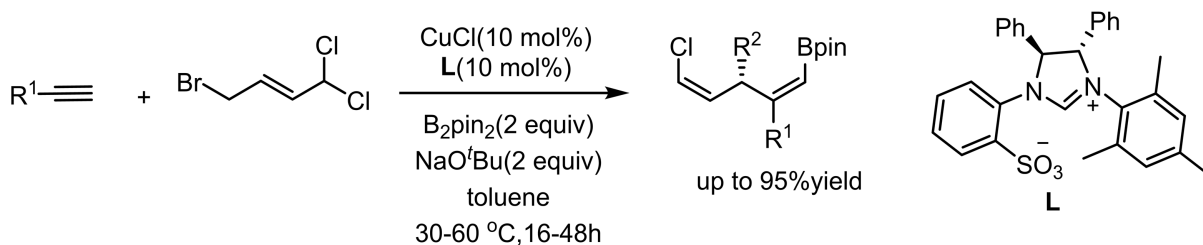


Figure 2. Enantioselective and diastereoselective allylboration of alkynes

图 2. 炔烃对映和非对映选择性烯丙基硼化

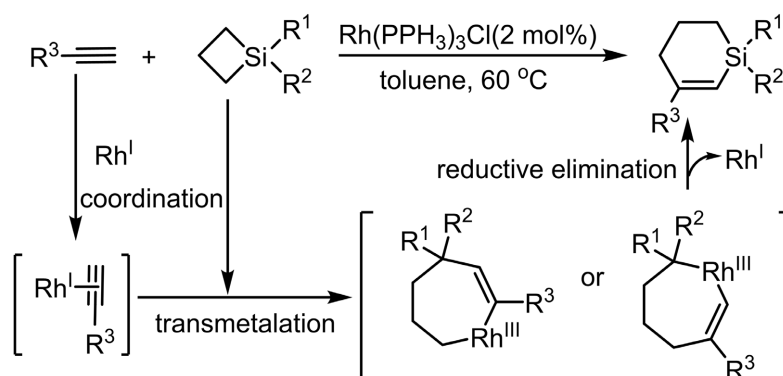


Figure 3. Rhodium-catalyzed reaction of silacyclobutanes (SCBs) with unactivated alkynes

图 3. 铑催化硅杂环丁烷与未活化炔烃的反应生成硅杂环己烯

2.3. 镍催化炔烃官能团化反应

2018 年, MacMillan 课题组成功开发了一种基于氢镍/光氧化还原协同催化的炔烃脱羧加氢烷基化反应新策略[7] (图 4)。通过系统的实验研究,该团队揭示了反应区域选择性的调控机制:炔烃底物上的取代基与镍-烷基中间体之间存在显著的非键相互作用,这种空间效应直接影响镍-烷基物种的迁移插入过程,从而决定了反应的区域选择性。

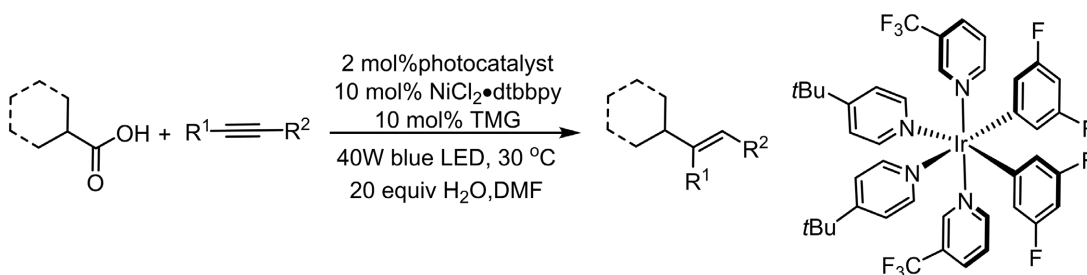


Figure 4. Decarboxylative hydroalkylation of alkynes

图 4. 炔烃的脱羧加氢烷基化

2019 年,刘锋课题组利用温和高效的镍催化开发了一种内炔烃氢烷基化反应[8] (图 5)。该方法利用

卡里茨基盐作为亲电试剂,首次实现了金属催化炔烃的烷基化,为将丰富的伯烷基胺转化为结构多样的三取代烯烃提供了一种新颖的脱氨策略。机理研究表明,该反应可能通过单电子转移(SET)引发的自由基过程与镍催化的烷基化反应协同进行。

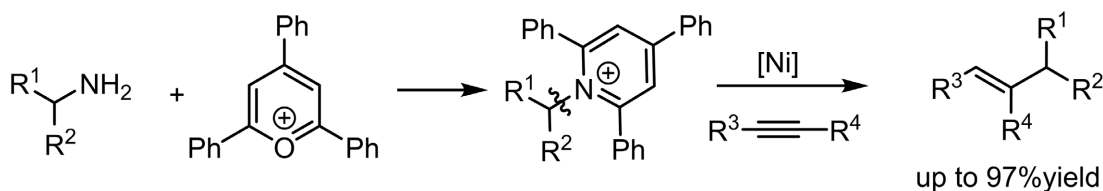


Figure 5. Nickel-catalyzed hydroalkylation of internal alkynes

图 5. 镍催化内炔烃氢烷基化

2021 年, Sukbok Chang 课题组开发了一种镍氢催化的炔烃氢酰胺化策略[9](图 6), 通过低能垒的类硝基丙烯转移机制, 有效规避了高敏感性的半还原路径。该反应通过配体调控实现了(E)-反马氏和马氏水酰胺化的高区域选择性, 并在温和条件下表现出优异的官能团兼容性。水的引入显著提高了催化剂周转率, 实验与理论研究表明水促进了转金属化过程。该催化体系不仅适用于脂肪族和芳香族端炔, 还可拓展至内炔烃。通过多种后修饰反应, 该方法成功构建了具有合成价值的烷基酰胺结构, 甚至能以不对称方式实现。此外, 基于镍氮中间体的独特机制平台, 为其他 C-N 键形成过程的发展开辟了新方向。

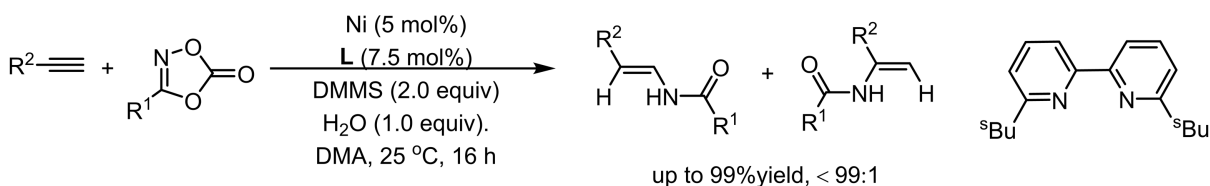


Figure 6. Nickel-catalyzed hydroamidation of alkynes

图 6. 镍催化的炔烃氢酰胺化

2022 年, 舒伟团队开创性地利用镍催化, 实现了炔烃与两种不同烷基溴的区域和反式选择性二烷基化反应, 高效合成了双脂肪族取代烯烃[10](图 7)。该反应在还原条件下进行, 无需有机金属试剂, 可在室温下实现两种烷基溴化物的二烷基化。该方法以易得原料为基础, 操作简便, 并具有优异的官能团兼容性, 为二烷基烯烃的合成提供了高效策略。

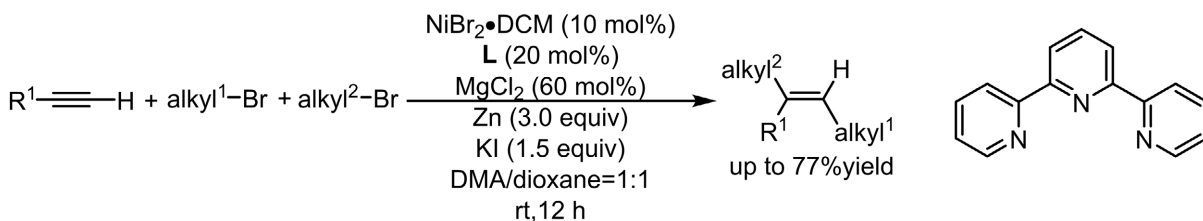


Figure 7. Nickel-catalyzed dialkylation of alkynes

图 7. 镍催化炔烃二烷基化

2.4. 铁催化炔烃官能团化反应

2022 年, 朱守非课题组使用 2,9-二芳基-1,10-菲罗啉铁催化剂, 实现了内炔烃与二异丁基氢化铝(DIBAL-H)的立体和区域选择性氢铝化[11](图 8)。与现有金属催化体系相比, 该铁催化方法具有显著优

势, 包括氨基导向的优异的官能团耐受性、区域选择性、广泛的底物适用性、高选择性以及温和的反应条件。所得烯基铝产物可进一步转化为多种生物活性分子, 为烯基铝化学开辟了新途径。机理研究表明, 活性 Fe(II)-H 配合物通过 DIBAL-H 还原生成, 炔烃经过迁移插入 Fe-H 键形成烯基铁, 从而决定了产物的立体选择性。然后烯基铁与 DIBAL-H 发生跨金属化, 生成烯基产物和镍催化剂。

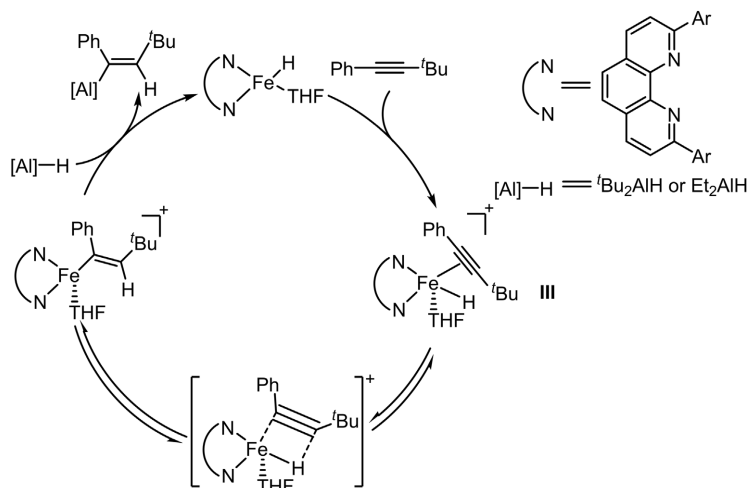


Figure 8. Iron-catalyzed hydroalumination of internal alkynes

图 8. 铁催化内部炔烃的氢铝化

2023 年, 朱守非课题组首次报道了铁催化内炔烃的烯基氧化反应[12](图 9)。该反应条件温和、操作简便, 底物适用范围广(包括芳基/烷基、二芳基和二烷基乙炔), 并表现出优异的官能团耐受性(如酯、甲基、巯基、酰胺、磺酰、氰基等)。此外, 该催化体系实现了非功能化内炔烃的高选择性乙烯基锌化, 以及非对称二芳基和二烷基乙炔的烯基锌化。

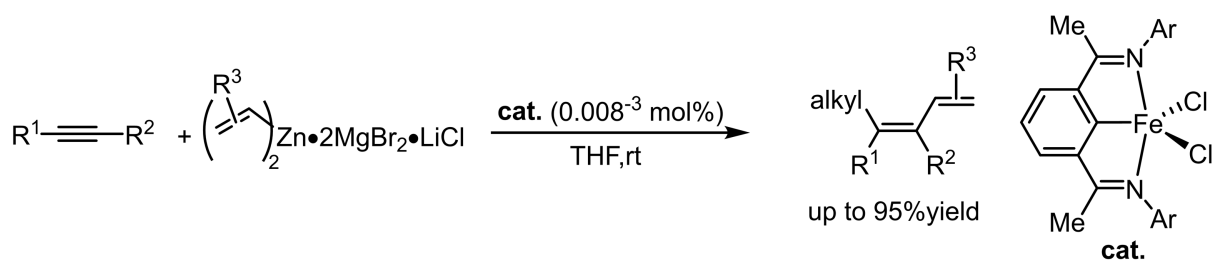


Figure 9. Iron-catalyzed vinyl oxidation of internal alkynes

图 9. 铁催化内炔烃的烯基氧化

2.5. 钯催化炔烃官能团化反应

2022 年, 周永波课题组开发了一种钯催化的末端炔烃交叉二聚反应, 无需特殊配体和添加剂, 即可高效合成多种 1,3-二炔化合物, 并展现出优异的官能团耐受性[13](图 10)。该反应适用于多种末端炔烃, 包括芳基、杂芳基和脂肪族末端炔烃, 以及药物和天然产物衍生的炔烃, 且不受其空间和电子性质的影响。

3. 总结

综上所述, 本文综述了多种金属催化的炔烃官能团化反应, 为复杂分子的合成提供了多样化策略。然而, 该领域仍面临诸多挑战, 如提升反应选择性与原子经济性、开发绿色可持续的催化体系, 以及拓

展炔烃官能团化在交叉学科中的应用潜力。未来,随着新型催化剂的开发、反应机制的深入研究以及人工智能辅助合成技术的引入,炔烃官能团化有望在精准合成、绿色化学和功能材料等领域实现突破性进展,为化学合成和材料科学的发展提供了新的可能性。

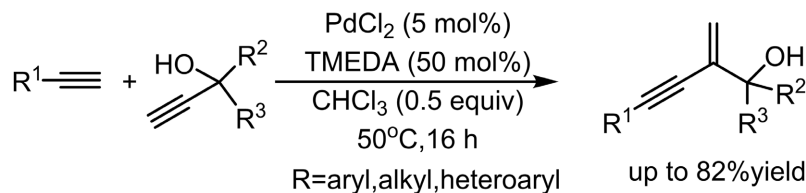


Figure 10. Palladium-catalyzed dimerization

图 10. 钯催化的二聚

4. 应用展望

2022 年,炔烃的氢胺化、氢硼化等反应可通过过渡金属催化实现原子经济性的杂原子引入。例如,华东师范大学张俊良团队开发的金催化炔烃不对称氢胺化反应[14],以>90% ee 值构建手性烯胺骨架,为药物中间体合成提供新路径。2022 年,基于炔烃-叠氮环加成(CuAAC)的点击化学在无溶剂条件下仍保持高效性,被广泛应用于生物共轭反应[15]。此外,斯坦福大学 C. Bertozzi 课题组将环辛炔衍生物用于活细胞标记,通过应变促进的炔烃-叠氮反应[16]实现无铜催化生物成像。

未来,随着新型催化剂的开发、反应机制的深入研究以及计算化学辅助合成技术的引入,炔烃官能团化因其独特的反应活性和选择性,近年来在精准合成、绿色化学及功能材料领域展现出重要潜力,为化学合成和材料科学的发展提供了新的可能性。

参考文献

- [1] Zhou, C., Dong, Y., Yu, J., Sun, S. and Cheng, J. (2019) Palladium/Copper-Catalyzed Multicomponent Reactions of Propargylic Amides, Halohydrocarbons and CO₂ toward Functionalized Oxazolidine-2,4-diones. *Chemical Communications*, **55**, 13685-13688. <https://doi.org/10.1039/c9cc07027c>
- [2] Guo, S., AbuSalim, D.I. and Cook, S.P. (2019) 1,2-(Bis)trifluoromethylation of Alkynes: A One-Step Reaction to Install an Underutilized Functional Group. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 11704-11708. <https://doi.org/10.1002/anie.201905247>
- [3] Lin, G., Li, C., Hung, S. and Liu, R. (2008) Diversity in Gold- and Silver-Catalyzed Cycloisomerization of Epoxide-Alkyne Functionalities. *Organic Letters*, **10**, 5059-5062. <https://doi.org/10.1021/ol802047g>
- [4] Rivera-Chao, E. and Fañanás-Mastral, M. (2018) Synthesis of Stereodefined Borylated Dendralenes through Copper-catalyzed Allylboration of Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 9945-9949. <https://doi.org/10.1002/anie.201806334>
- [5] Chaves-Pouso, A., Álvarez-Constantino, A.M. and Fañanás-Mastral, M. (2022) Frontispiece: Enantio- and Diastereoselective Copper-Catalyzed Allylboration of Alkynes with Allylic *gem*-Dichlorides. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202117696. <https://doi.org/10.1002/anie.202282361>
- [6] Chen, H., Chen, Y., Tang, X., Liu, S., Wang, R., Hu, T., et al. (2019) Rhodium-Catalyzed Reaction of Silacyclobutanes with Unactivated Alkynes to Afford Silacyclohexenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **58**, 4695-4699. <https://doi.org/10.1002/anie.201814143>
- [7] Till, N.A., Smith, R.T. and MacMillan, D.W.C. (2018) Decarboxylative Hydroalkylation of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 5701-5705. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02834>
- [8] Zhu, Z., Tu, J. and Liu, F. (2019) Ni-Catalyzed Deaminative Hydroalkylation of Internal Alkynes. *Chemical Communications*, **55**, 11478-11481. <https://doi.org/10.1039/c9cc05385a>
- [9] Lyu, X., Zhang, J., Kim, D., Seo, S. and Chang, S. (2021) Merging NiH Catalysis and Inner-Sphere Metal-Nitrenoid Transfer for Hydroamidation of Alkynes. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 5867-5877. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01138>

-
- [10] Zhan, Y., Meng, H. and Shu, W. (2022) Rapid Access to *t*-Butylalkylated Olefins Enabled by Ni-Catalyzed Intermolecular Regio- and *trans*-Selective Cross-Electrophile *t*-Butylalkylation of Alkynes. *Chemical Science*, **13**, 4930-4935. <https://doi.org/10.1039/d2sc00487a>
- [11] Li, W., Hu, M., Xiong, J., Zhang, X. and Zhu, S. (2022) Iron-Catalysed Hydroalumination of Internal Alkynes. *Chemical Science*, **13**, 7873-7879. <https://doi.org/10.1039/d2sc02160a>
- [12] Wang, W., Huang, Q., Jin, Y., Zhou, Q. and Zhu, S. (2023) Iron-Catalyzed Alkenylzincation of Internal Alkynes. *Chinese Journal of Chemistry*, **41**, 3547-3552. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202300356>
- [13] Liu, L., Dong, J., Fu, Z., Su, L., Wu, S., Shang, Q., *et al.* (2022) Specific Cross-Dimerization of Terminal Alkynes via Pd/Tmeda Catalysis. *Science China Chemistry*, **65**, 2487-2493. <https://doi.org/10.1007/s11426-022-1388-5>
- [14] Wang, Z., Chen, Y., Zhang, H., Sun, Z., Zhu, C. and Ye, L. (2020) Ynamide Smiles Rearrangement Triggered by Visible-Light-Mediated Regioselective Ketyl-Ynamide Coupling: Rapid Access to Functionalized Indoles and Isoquinolines. *Journal of the American Chemical Society*, **142**, 3636-3644. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b13975>
- [15] Cheng, T., Zhao, Q., Zhang, D. and Liu, G. (2015) Transition-Metal-Functionalized Ordered Mesoporous Silicas: An Overview of Sustainable Chiral Catalysts for Enantioselective Transformations. *Green Chemistry*, **17**, 2100-2122. <https://doi.org/10.1039/c4gc02204a>
- [16] Devaraj, N.K., Thurber, G.M., Keliher, E.J., Marinelli, B. and Weissleder, R. (2012) Reactive Polymer Enables Efficient *In Vivo* Bioorthogonal Chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 4762-4767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113466109>