

过渡金属催化/参与的有机反应

APR 20



四三苯基膦钯是亮黄色的晶体，含有 Pd(0)，分子满足 EAN 规则。其常用于催化偶联反应，如 Heck 偶联、Suzuki 偶联、Stille 偶联

反应类型

1. 钯催化的偶联反应
2. 钯催化的 Wacker 氧化
3. 钯/铑催化的羰基化
4. 钴羰基络合物
5. 烯烃复分解
6. 金/银对炔的活化
7. 铑卡宾络合物
8. π 络合物

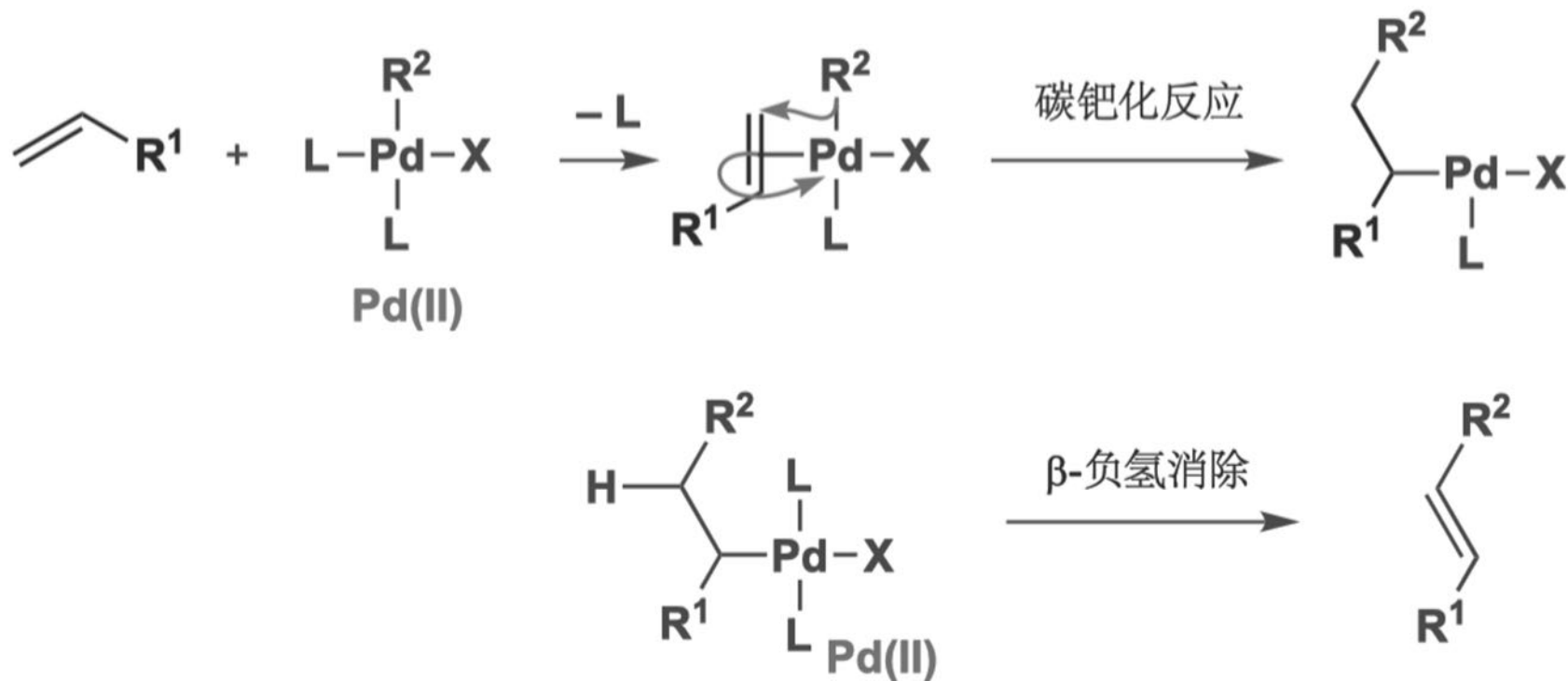
钯催化下的偶联

- 钯是均相催化中应用最广泛的金属，可催化芳基卤或烯基卤与多种试剂的偶联，包括有机锂、有机镁、有机锌、有机铜、锡烷、有机硼
- 烷基卤一般不会用在 Pd 催化偶联上
- 容易发生消除
- 偶联的基本步骤是**氧化加成**、**转金属化**、**还原消除**



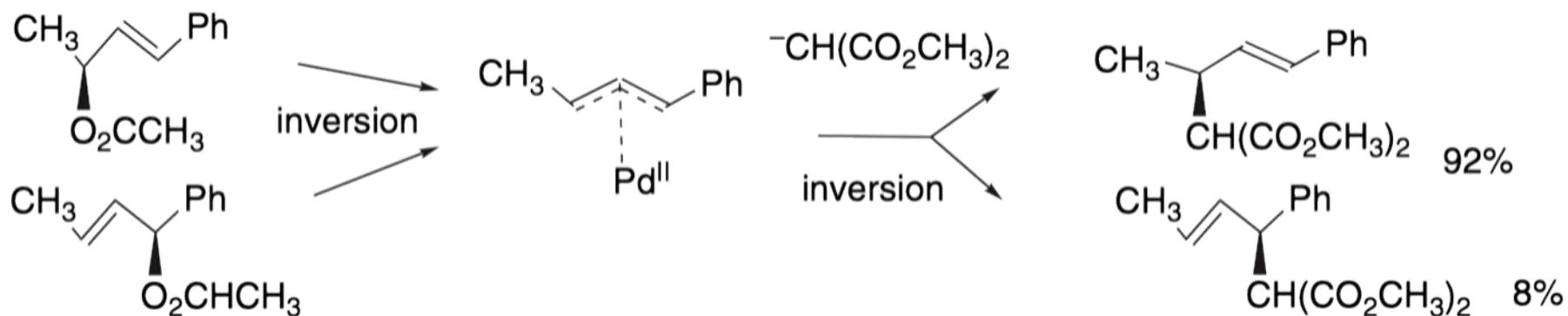
钯催化下的偶联

- 钯的另外两种反应模式是 1,2-插入以及 β 消除



钯催化下的偶联

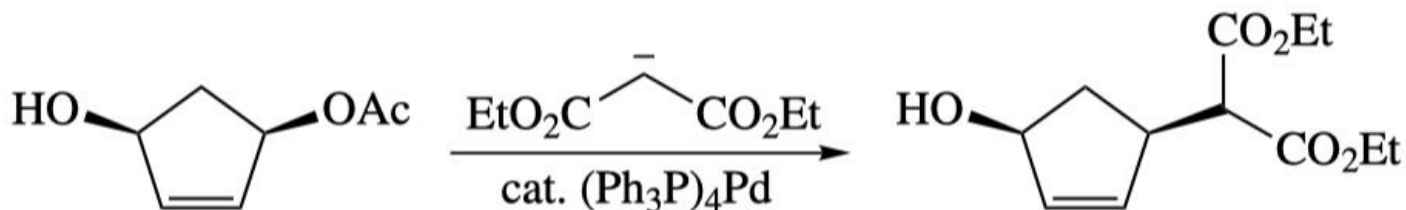
- 烯丙基卤与 Pd 发生氧化加成是可行的，反应会产生 η_3 -配体



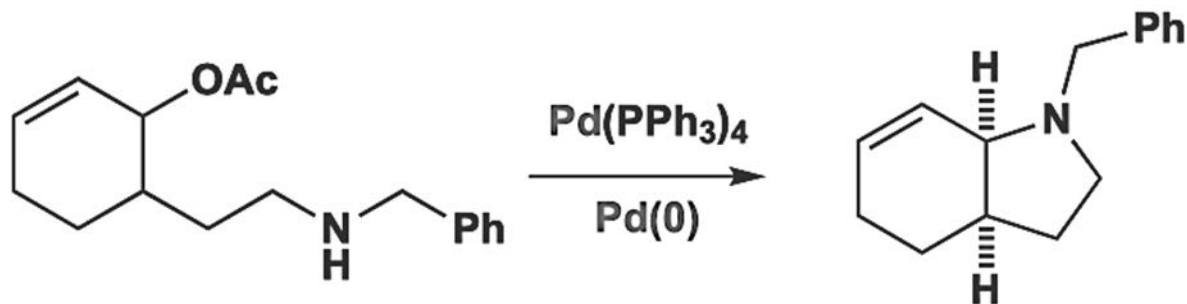
- 其他没有 β 氢的物质，如苄基卤、 α -卤羧酸酯也能进行反应

钯催化下的偶联

- 金属与烯丙基的作用需格外注意

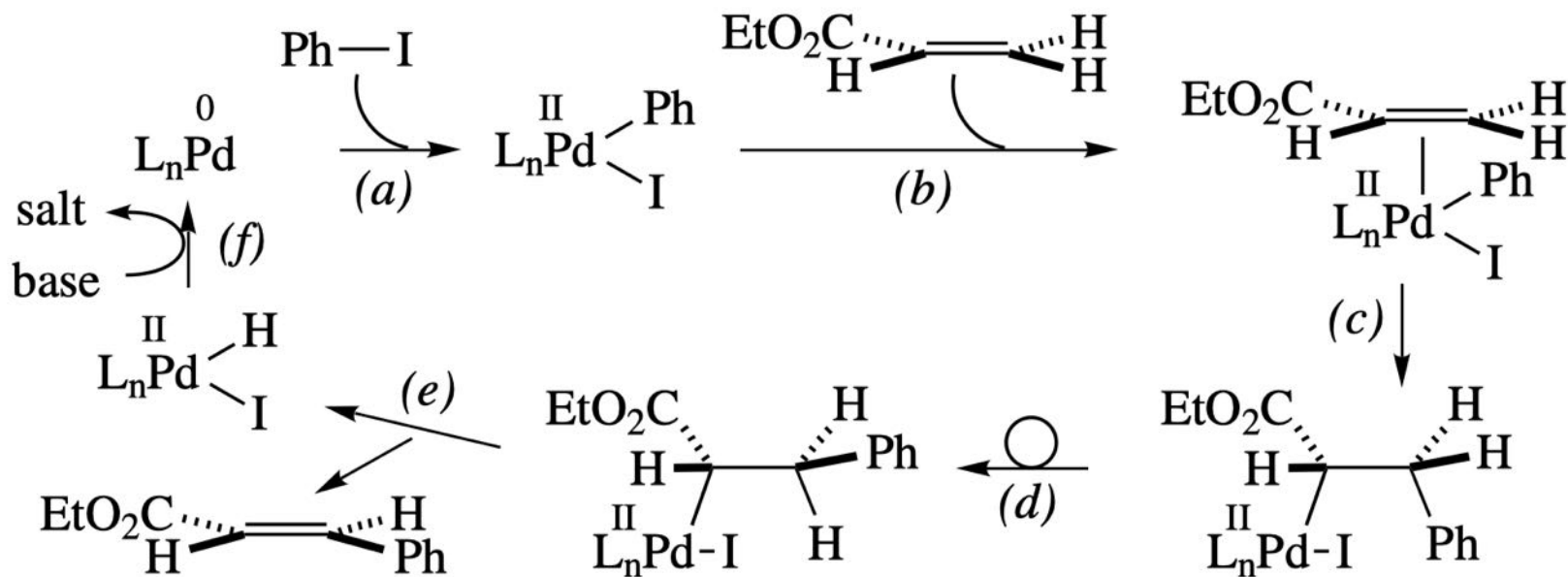


- 金属先与烯炔配位，再取代 OAc 基团



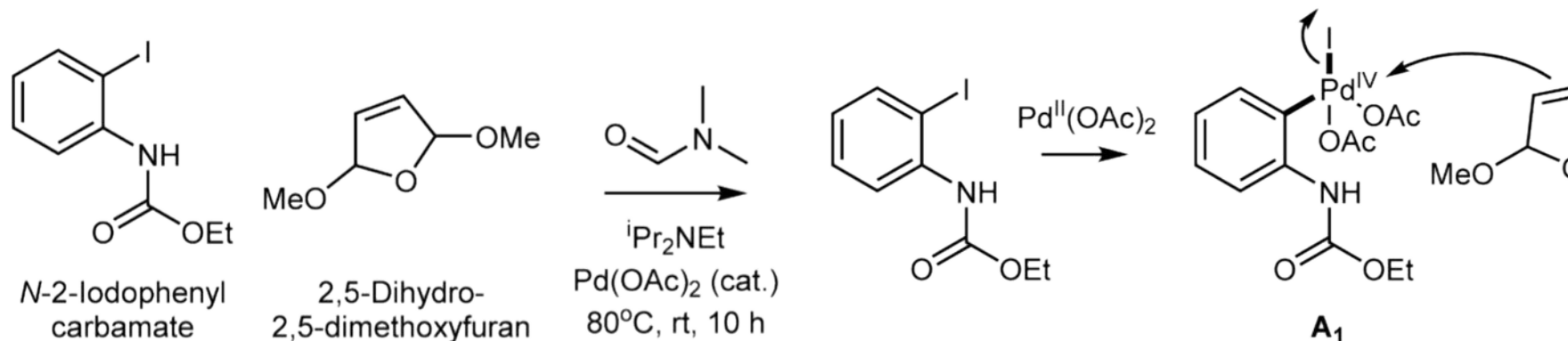
钯催化下的偶联

- Heck 反应是第一个发现的 Pd(0)/Pd(II) 催化碳碳键形成反应

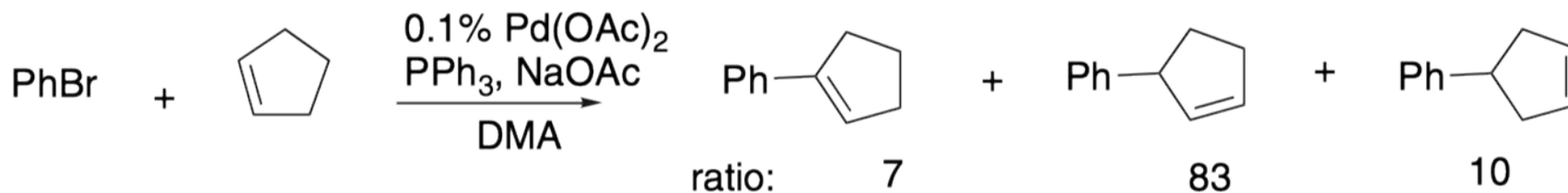


钯催化下的偶联

- 催化剂可以以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的形式加入，随后被还原得到活性 $\text{Pd}(0)$ ，还原剂一般为 PPh_3 或 Et_3N
- 不要直接用 $\text{Pd}(\text{II})$ 进入循环

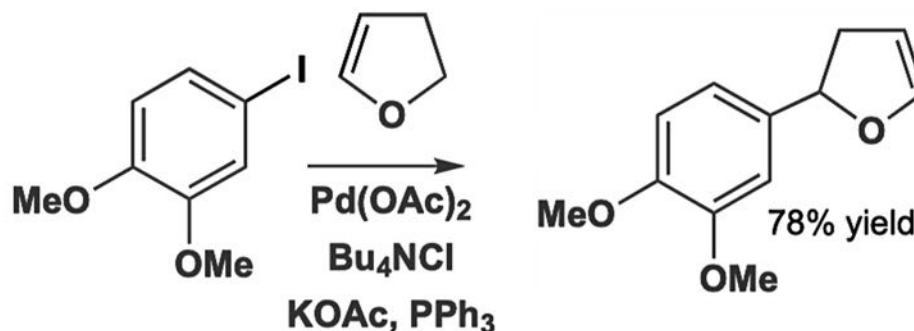


- Heck 反应还原消除步骤遵循 Hoffman 规则

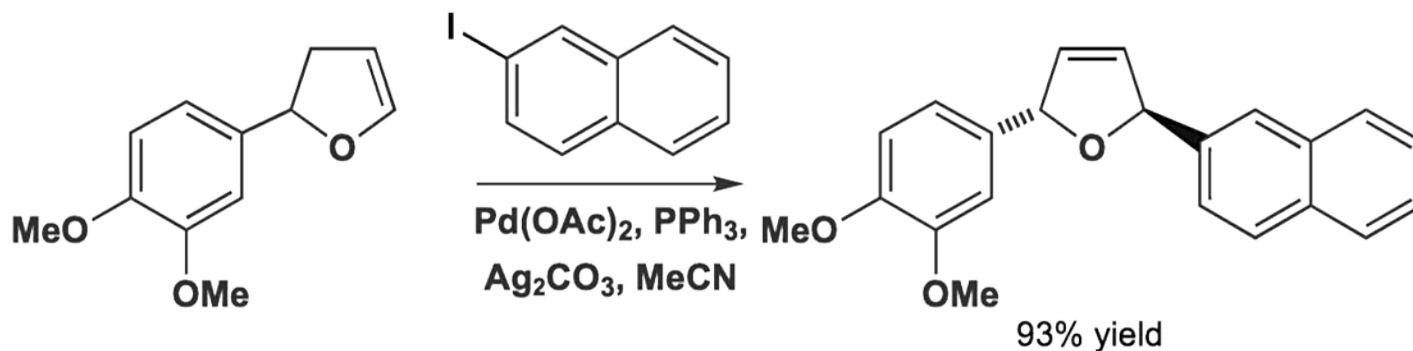


钯催化下的偶联

- 下面的例子中，烯炔产物还发生了后续的迁移：

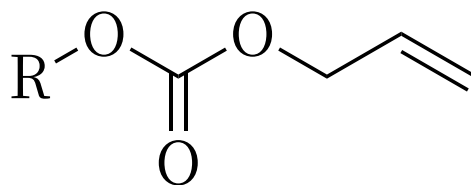
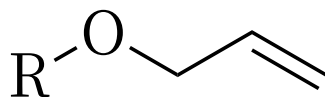


- 要减少迁移的发生，可使用 Ag_2CO_3 尽快去除卤素



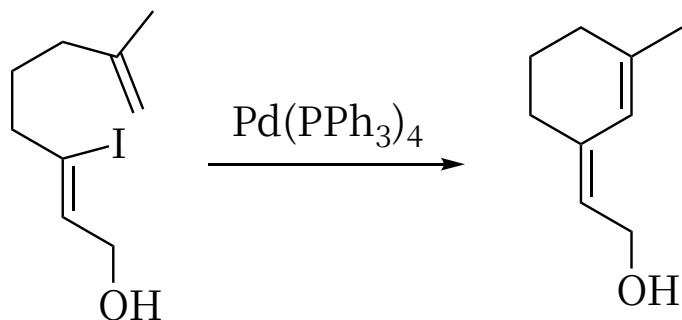
钯催化下的偶联

- 钯可用于烯丙基保护基团的脱除：
- 烯丙氧羰基、烯丙基醚



钯催化下的偶联

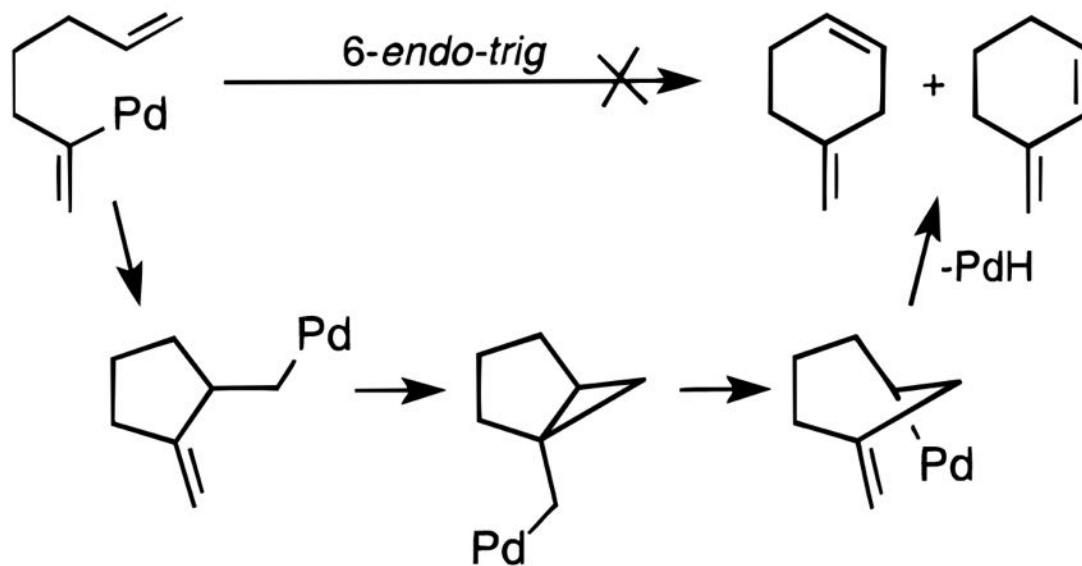
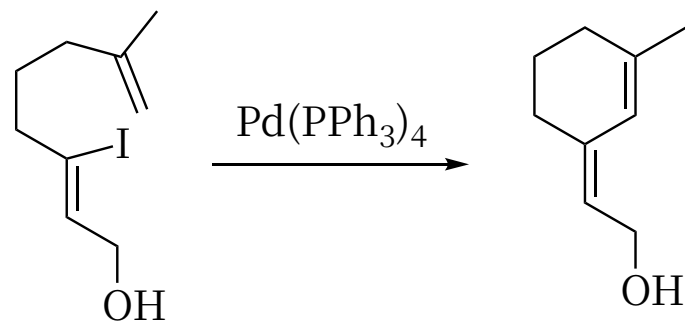
- 分子内 Heck 反应可用于形成环状产物：



- 不要忘记 Baldwin 规则，在 Pd 催化偶联中，6-endo-trig 是禁止的
- 给出反应机理

钯催化下的偶联

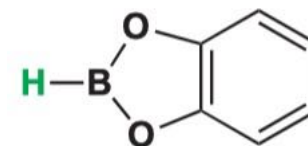
■ 反应机理：



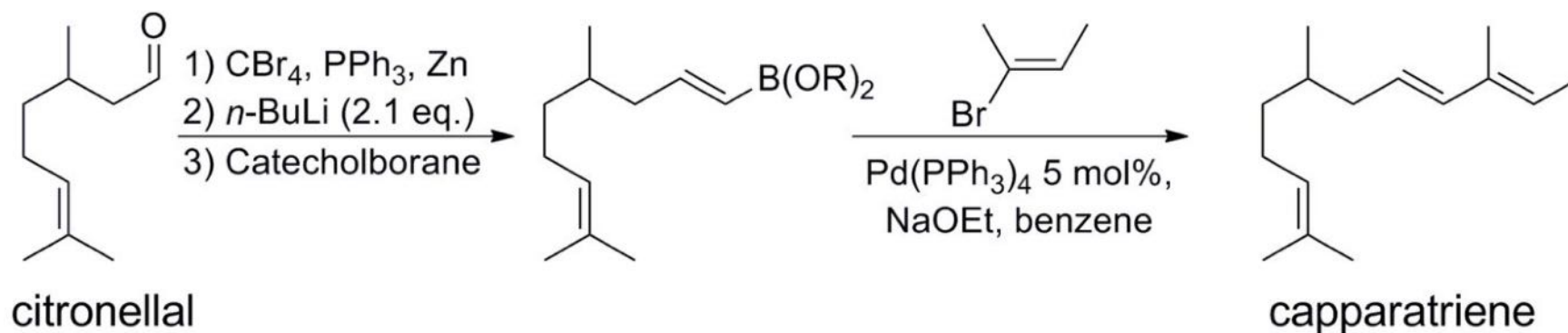
钯催化下的偶联

- 交叉偶联反应是卤代烃与有机金属试剂之间的反应，不同类型的反应用发现者的名字命名
 1. 有机硼偶联：Suzuki
 2. 有机镁偶联：Kumada
 3. 有机锡偶联：Stille
 4. 有机锌偶联：Negishi
 5. 与炔的偶联：Sonogashira
- 哪个/些反应对有机合成更加重要？

钯催化下的偶联



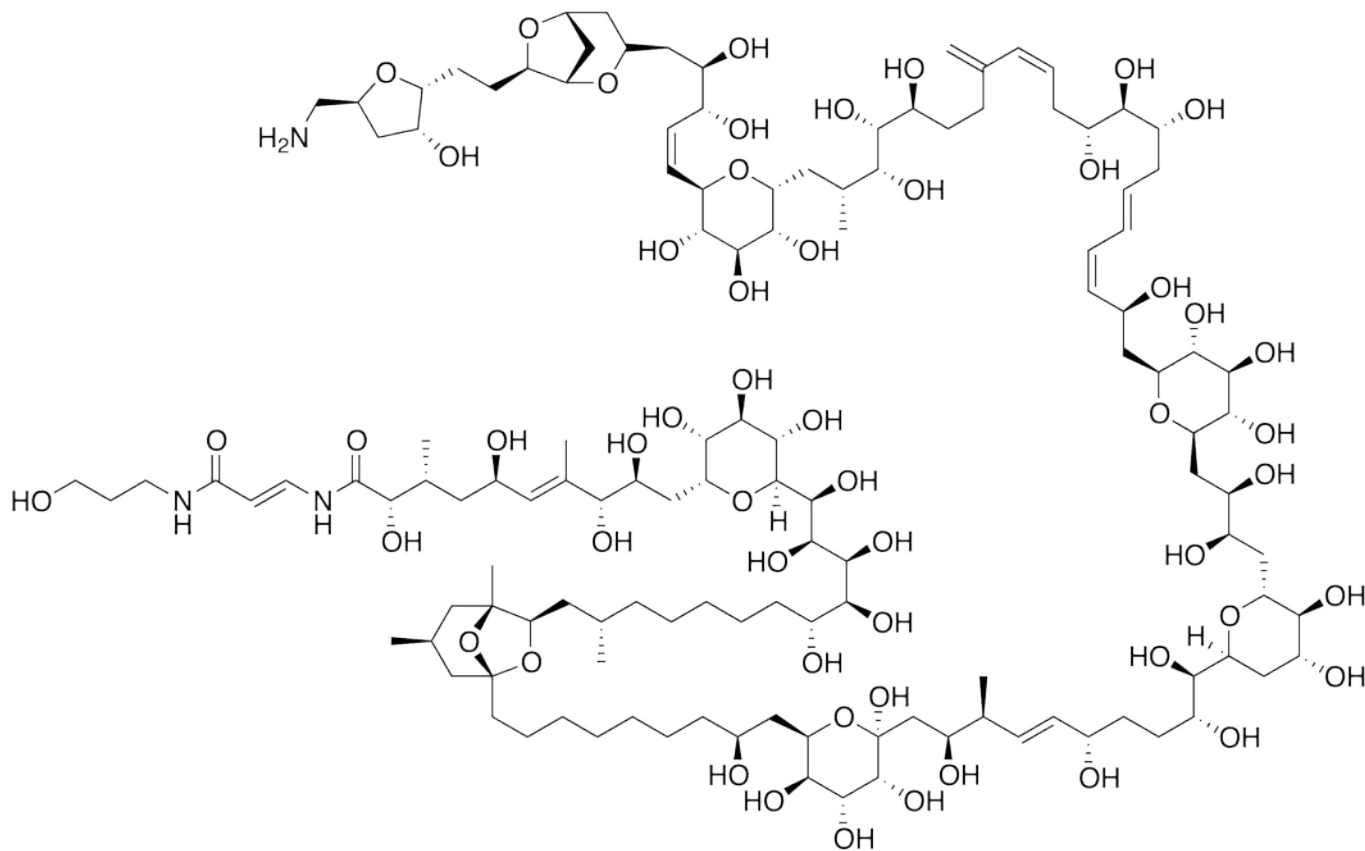
- Suzuki 偶联：炔与儿茶酚硼烷反应得到 Suzuki 试剂



- Suzuki 反应用于合成天然产物中的不饱和单元，让我们现在对海葵毒素 palytoxin 做逆合成分析

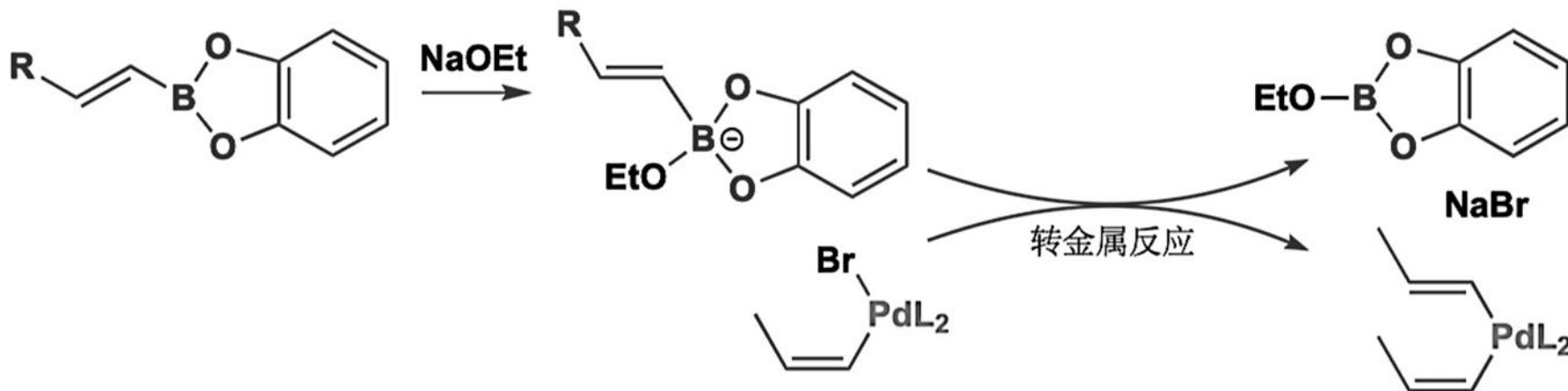
钯催化下的偶联

- Suzuki 偶联最引人注目的应用是海葵毒素 palytoxin 的全合成中。分子分为 8 个片段，再将其组合到一起，Suzuki 偶联发生在什么地方？



钯催化下的偶联

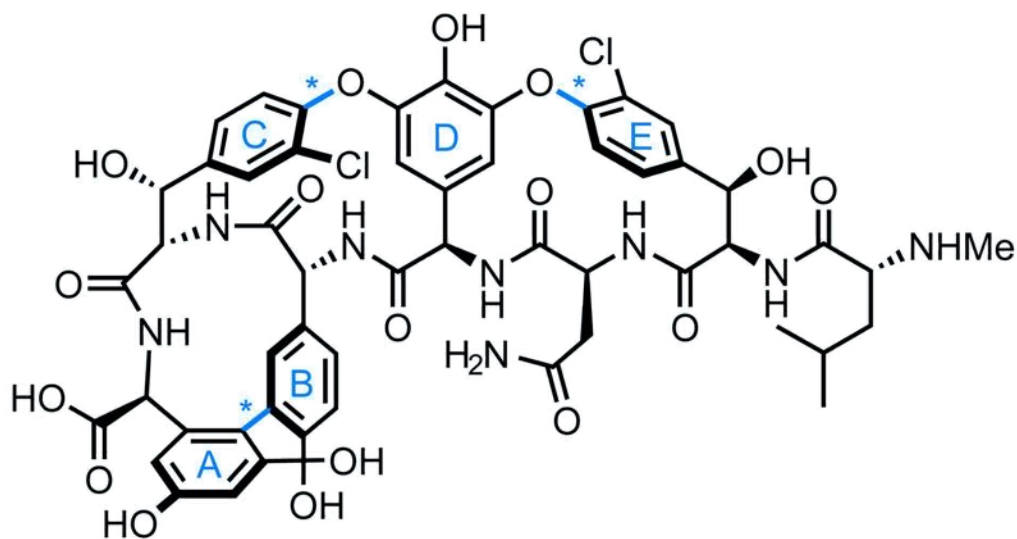
- Suzuki 偶联需要碱促进，是因为反应物为硼酸根



- 芳基硼酸酯也是易于合成的，可用对应的格氏试剂与硼酸酯反应获得
- 可用于芳基-芳基偶联

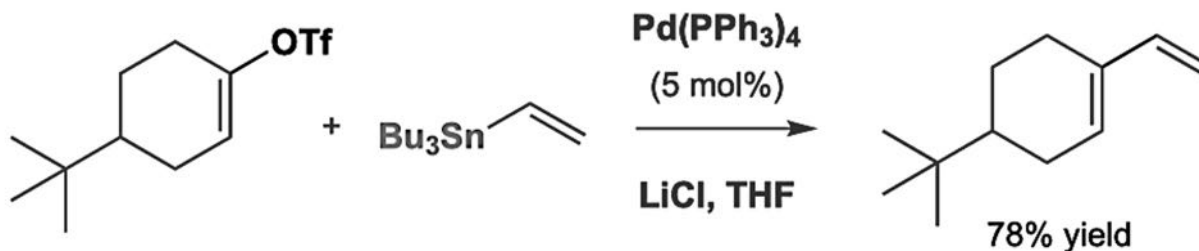
钯催化下的偶联

- Suzuki 偶联在万古霉素 vancomycin 的全合成中的应用



钯催化下的偶联

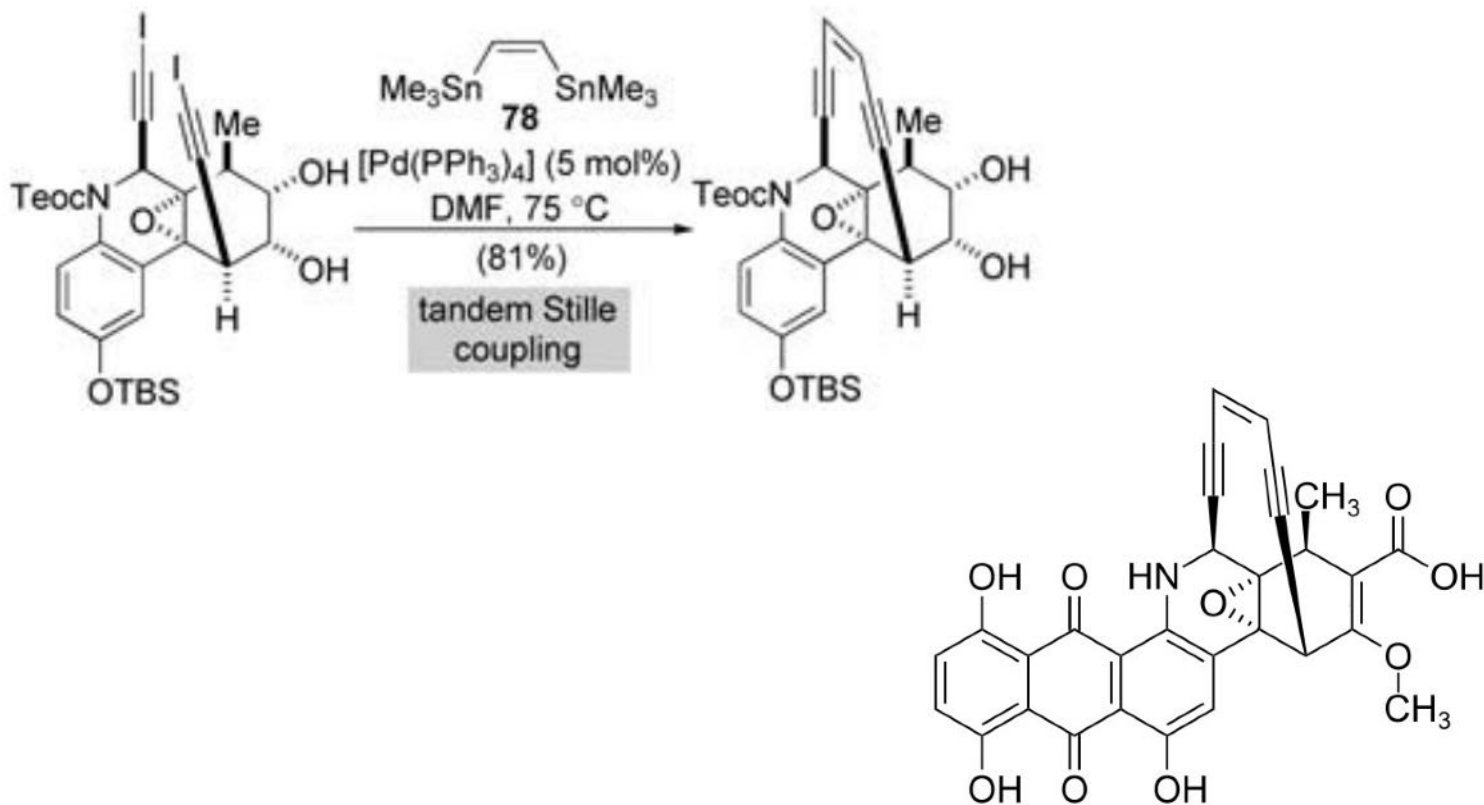
- Stille 偶联使用有机锡试剂：



- 三氟甲磺酸酯可以通过醛、酮的烯醇化获得
- 锡试剂可通过对应溴代烃的转金属化，或炔与锡烷的加成获得
- 反应中一般加入卤离子，如 LiCl ，因为三氟甲磺酰基不是好的配体

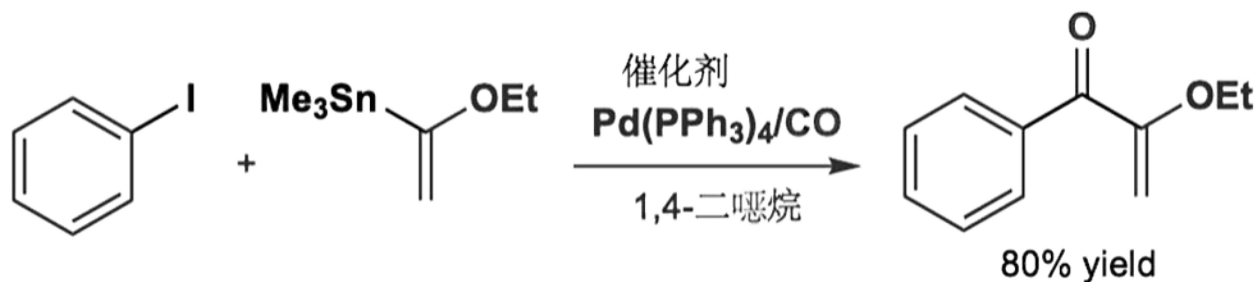
钯催化下的偶联

- Stille 偶联也用于合成天然产物中的共轭体系，如 Dynemicin A:

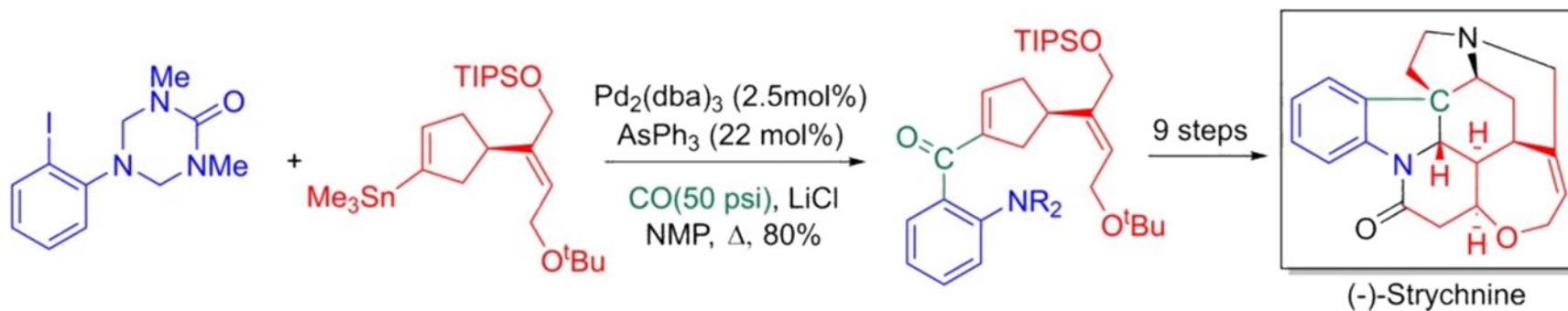


钯催化下的偶联

- Stille 偶联的变种：Stille-羰基交叉偶联

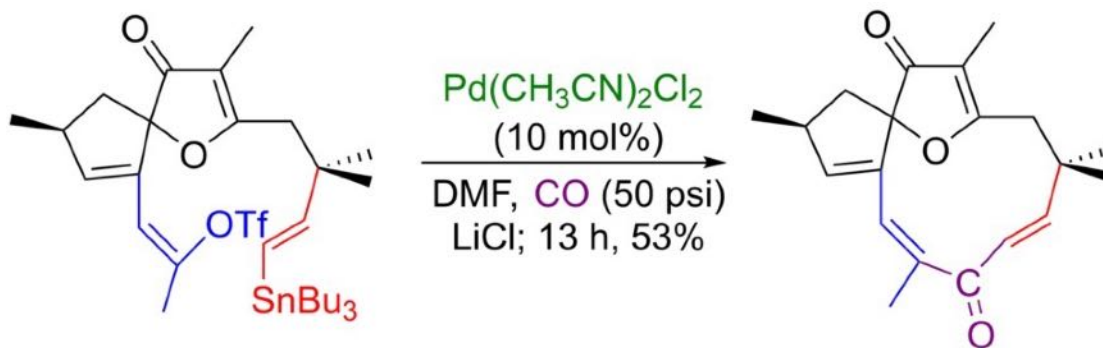


- 这一反应大大拓展了其在天然产物全合成中的应用
- 士的宁的合成：



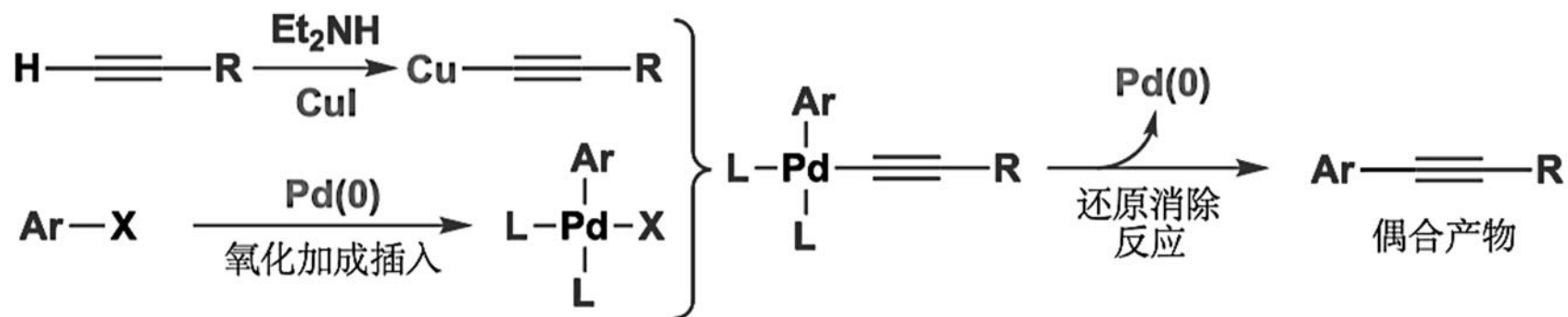
钯催化下的偶联

- Stille-羰基交叉偶联用于合成大环天然产物 Jatraphone 的最后一步：



钯催化下的偶联

- Sonogashira 反应中 Cu 作为共催化剂使用，反应过程中炔首先与 CuI 形成炔铜



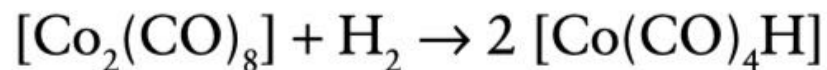
- Sonogashira 反应也被用于合成烯二炔 enediyne 化合物

氢甲酰化

- 在氢甲酰化反应中，烯烃、CO 与 H₂ 反应生成醛

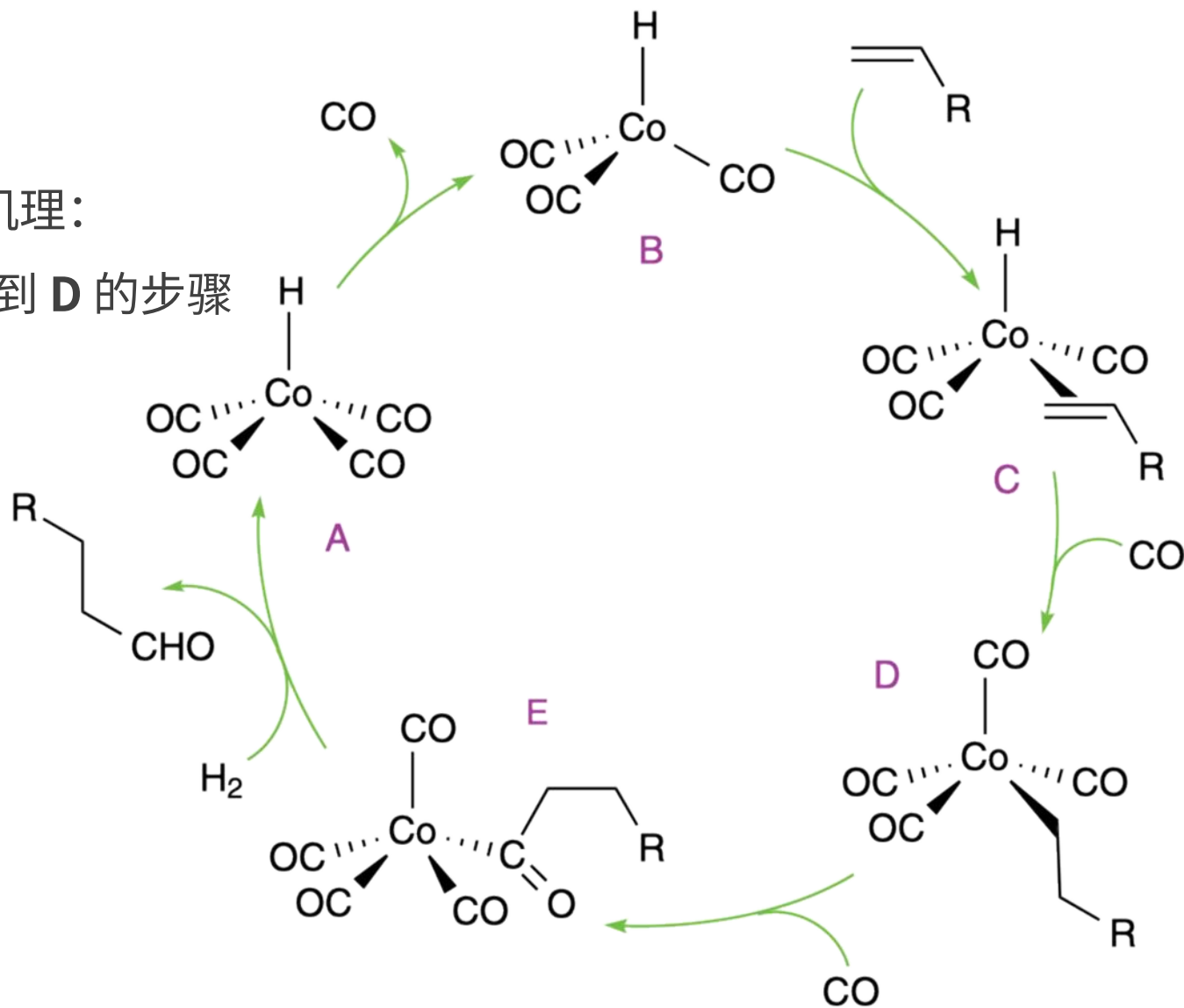


- 反应在一般 Co、Rh、Ir 催化下进行，如 Co₂(CO)₈



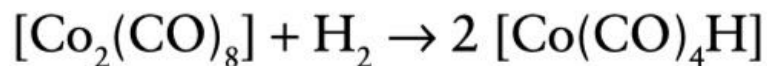
氢甲酰化

- 羰基 Co 催化机理：
- 有研究认为 **C** 到 **D** 的步骤涉及抓氢键

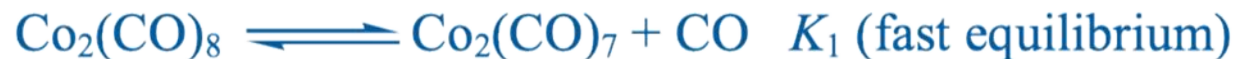


氢甲酰化

- 对于氢甲酰化的第一步：

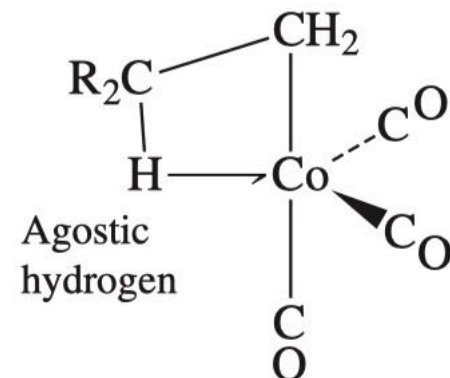


- 反应速率方程 $r = k[\text{Co}_2(\text{CO})_8] [\text{H}_2] / [\text{CO}]$
- 请提出合理的机理



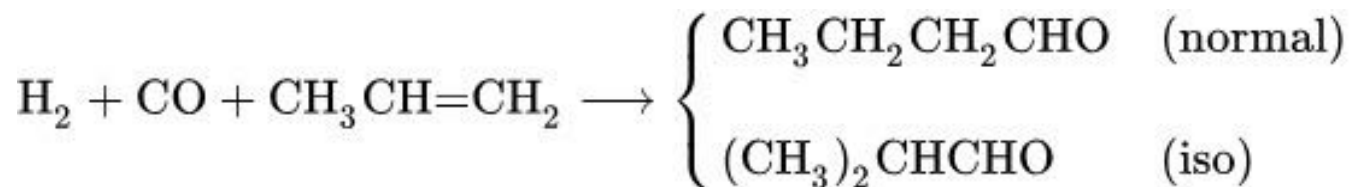
氢甲酰化

- 抓氢键是 $C-H\cdots M$ 形成的三中心两电子键
- 抓氢键在烯烃聚合以及金属催化的立体化学中起关键作用

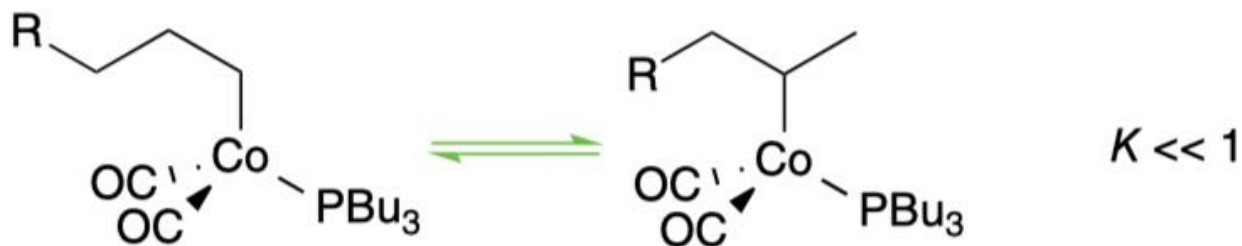


氢甲酰化

- 有的时候1,2-插入时，金属连接非末端碳（马氏加成），产物不是伯醛（反马氏加成）



- 位阻是主要的影响因素，使用膦配体代替羰基能增大 Co 的位阻

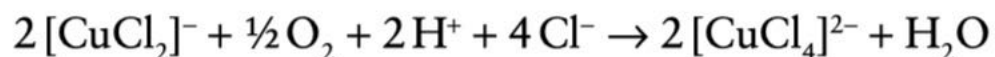


Wacker 过程

- 在 Pd 催化下，烯烃被氧化生成醛的过程称为 Wacker 氧化

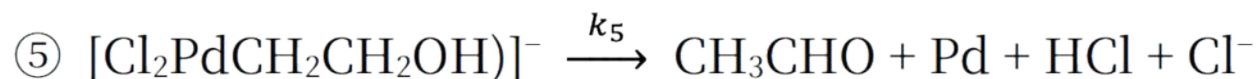
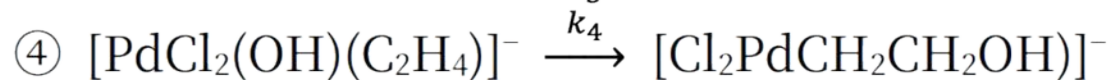
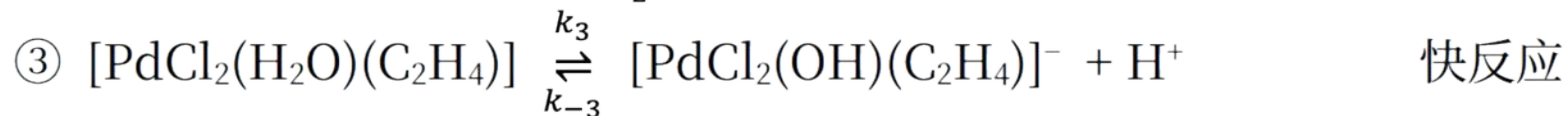
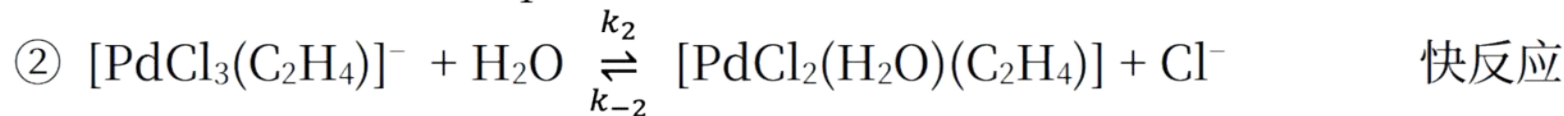
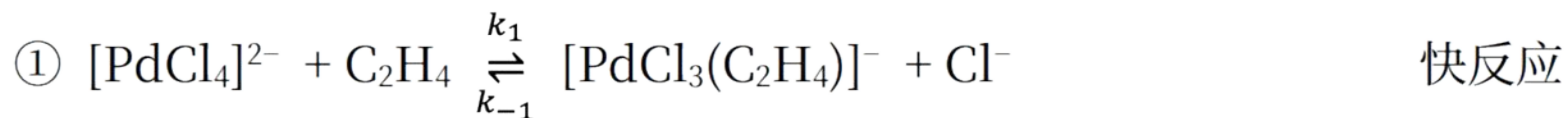


- Pd(0) 在 Cu 催化下被空气氧化为 Pd(II)，催化剂再生



Wacker 过程

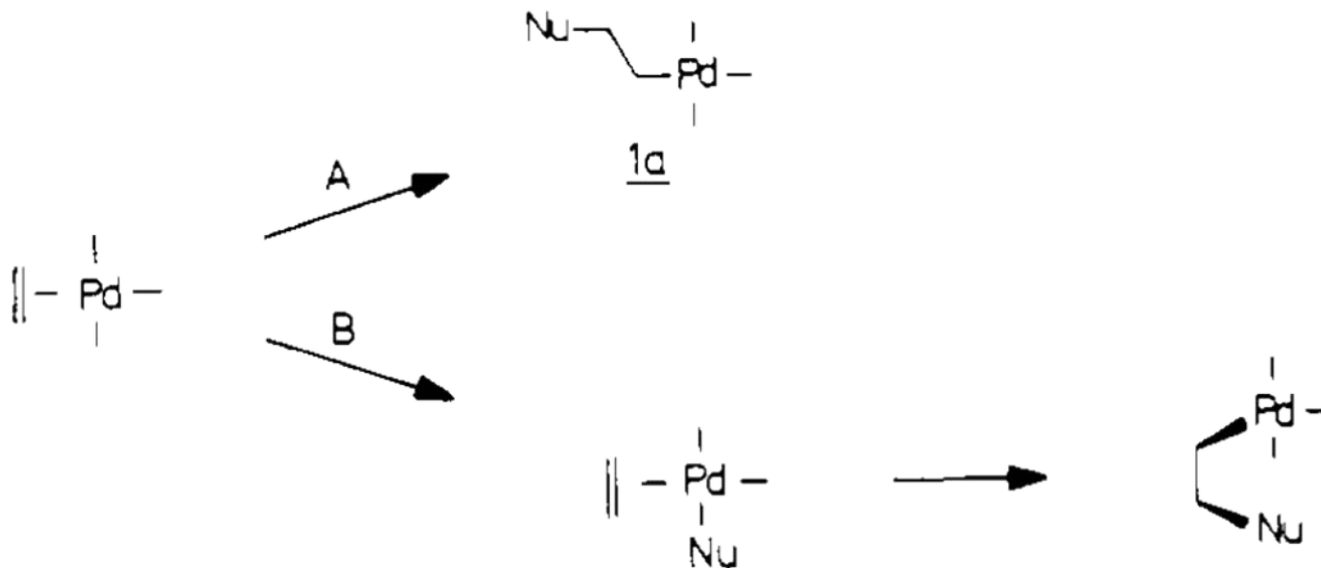
- 2014 年 28 届决赛考查了该反应的动力学（过程有简化）



- 对于⑤的过程，有一个Pd的四配位中间体，请画出结构

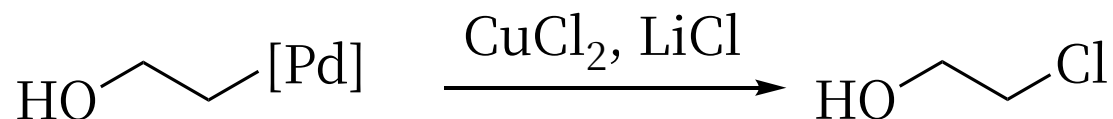
Wacker 过程

- 钯(II) 与烯烃形成的络合物，可以不发生分子内的 1,2-插入，而是让外界亲核试剂进攻
- 因为缺电子的金属吸引烯烃电子，使得其易发生亲核加成



Wacker 过程

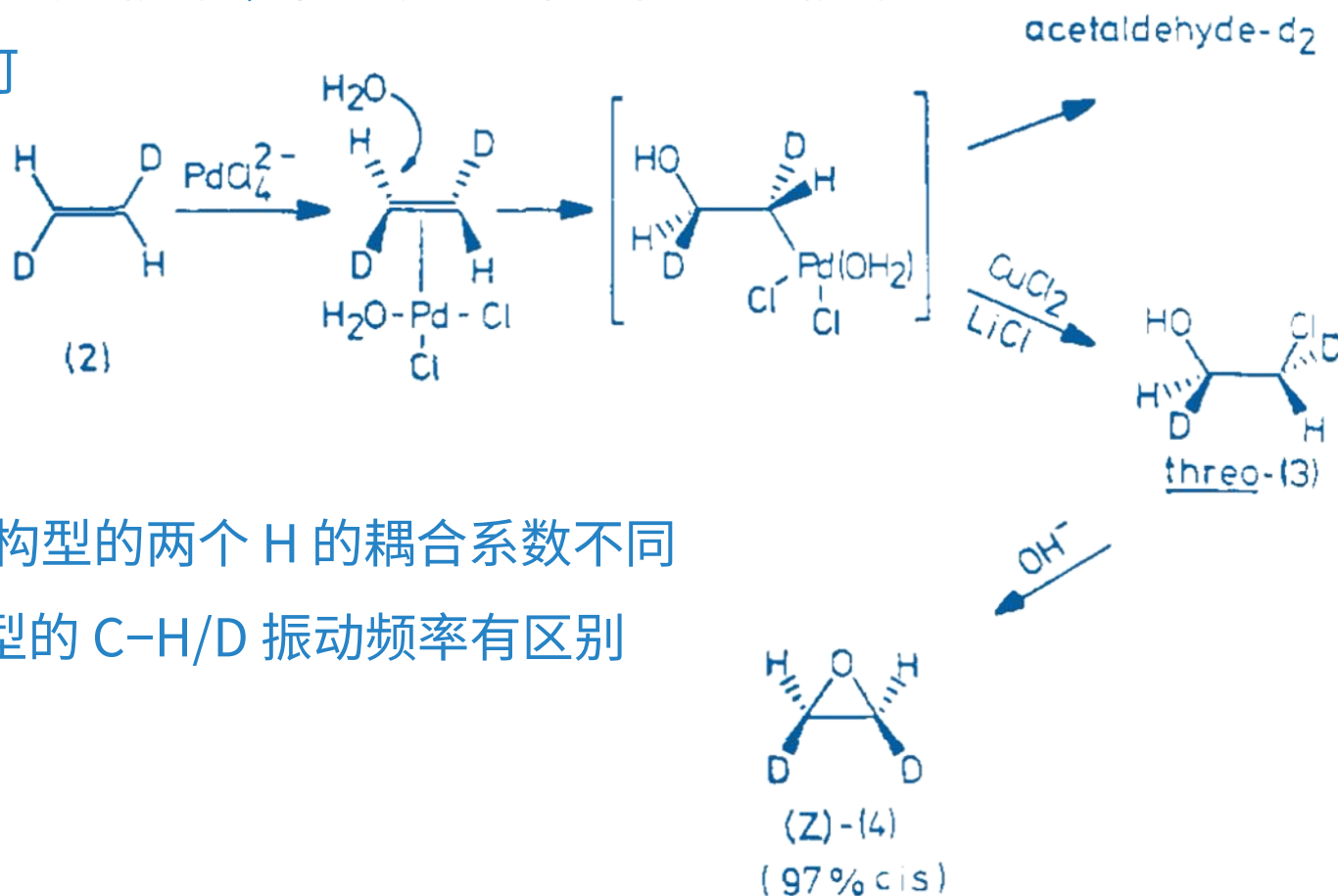
- 科学家使用trans-1,2-二氘代乙烯进行反应，假设存在两种机理：
 - A. 水分子外部进攻
 - B. 羟基配体的1,2-插入
- 两种机理中间产物是否一致？
- 使用 $\text{LiCl} + \text{CuCl}_2$ 可以通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应将 2-羟基乙基钯络合物转化为2-氯乙醇，用碱处理 2-氯乙醇，得到环氧乙烷



- Q：对于两种不同的机理，使用trans-1,2-二氘代乙烯反应，分别得到何种构型的1,2-二氘代环氧乙烷？可以通过什么手段（谱学）判断产物的构型？简述方案

Wacker 过程

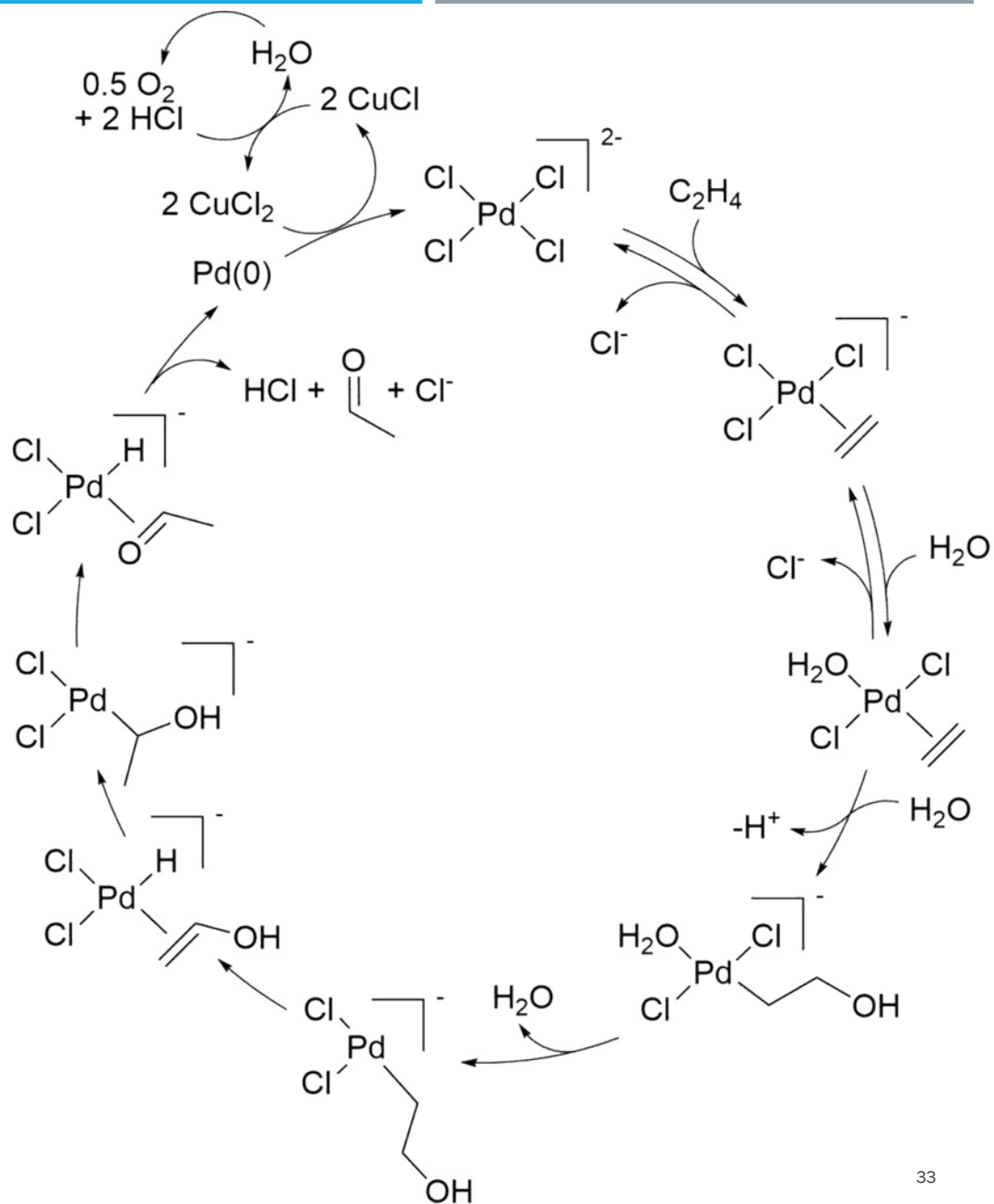
- 外界水进攻得到顺式产物，内部羟基插入得到反式产物
- IR 和 NMR 均可



- NMR: 顺或反构型的两个 H 的耦合系数不同
- IR: 顺或反构型的 C-H/D 振动频率有区别

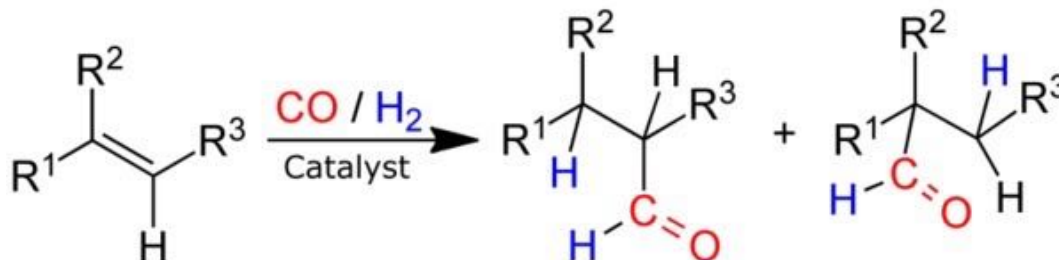
Wacker 过程

- 在 Wacker 反应中，加成之后的产物发生还原消除，得到烯醇
- Pd 变为 0 价，随后被氧化重新进入循环



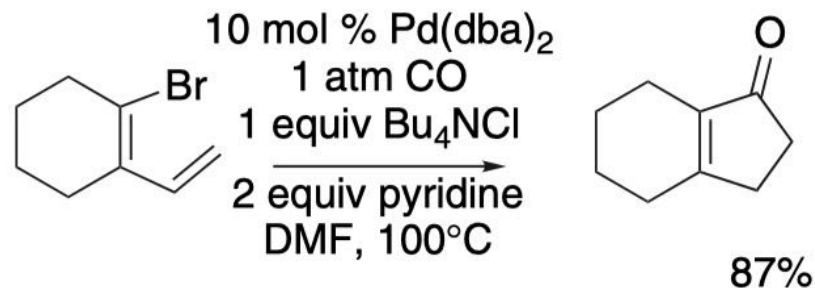
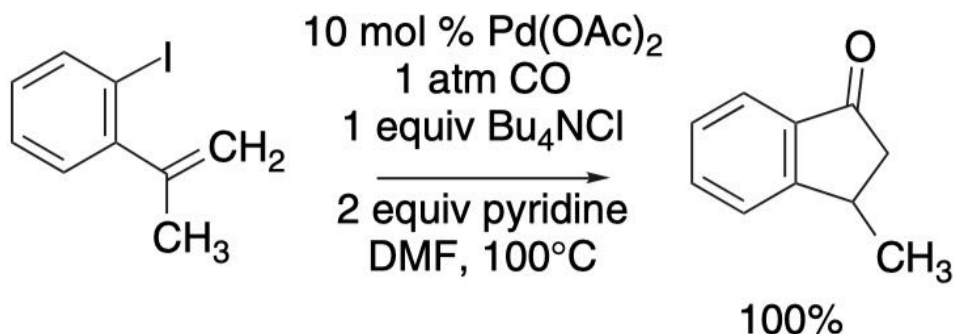
羰基化反应

■ 氢甲酰化反应：



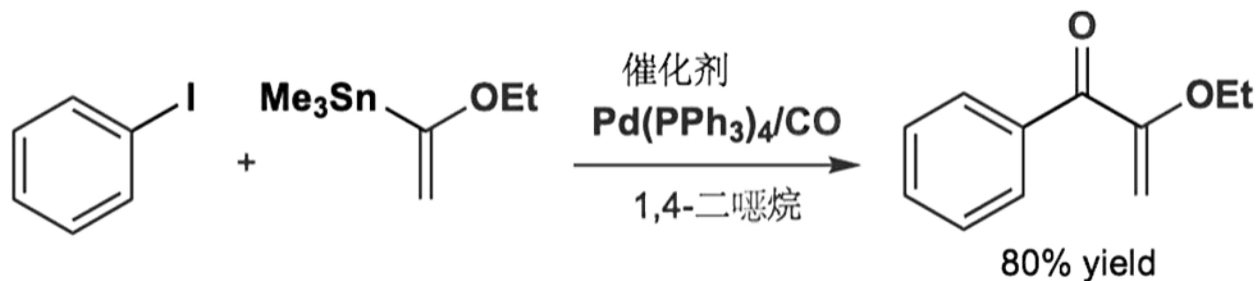
■ 氢甲酰化反应最早使用的是 Co 络合物，现代工艺基本使用 Rh 络合物

■ 分子内的 Heck-羰基化反应用于合成环戊酮化合物：

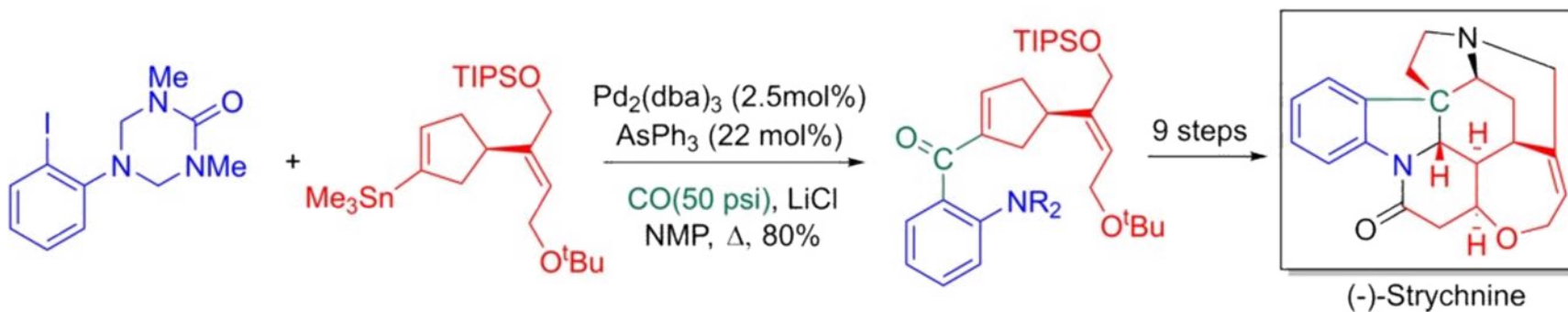


羰基化反应

- Stille 偶联的变种：Stille-羰基交叉偶联

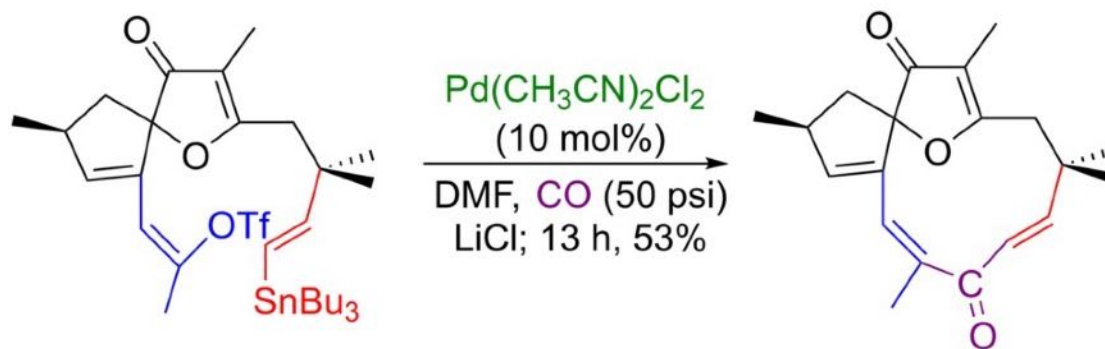


- 这一反应大大拓展了其在天然产物全合成中的应用
- 士的宁的合成：



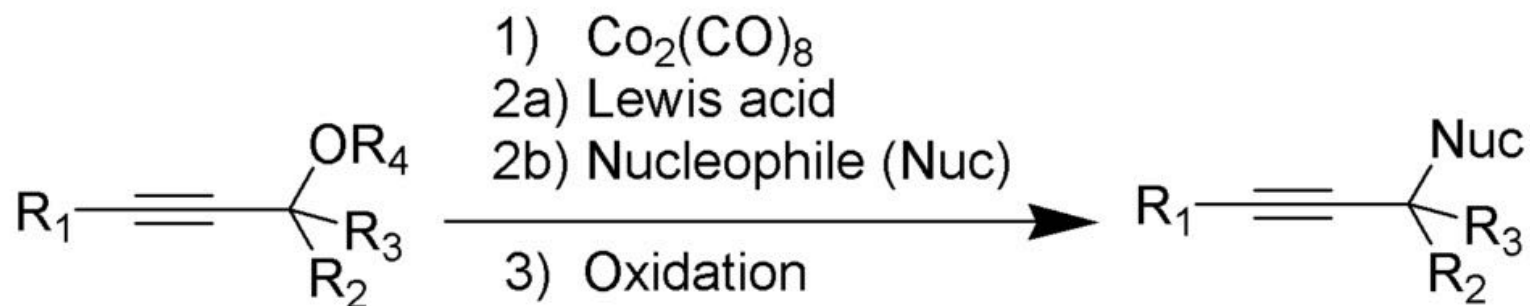
羰基化反应

- Stille-羰基交叉偶联用于合成大环天然产物 Jatraphone 的最后一步：



羰基钴与炔的络合物

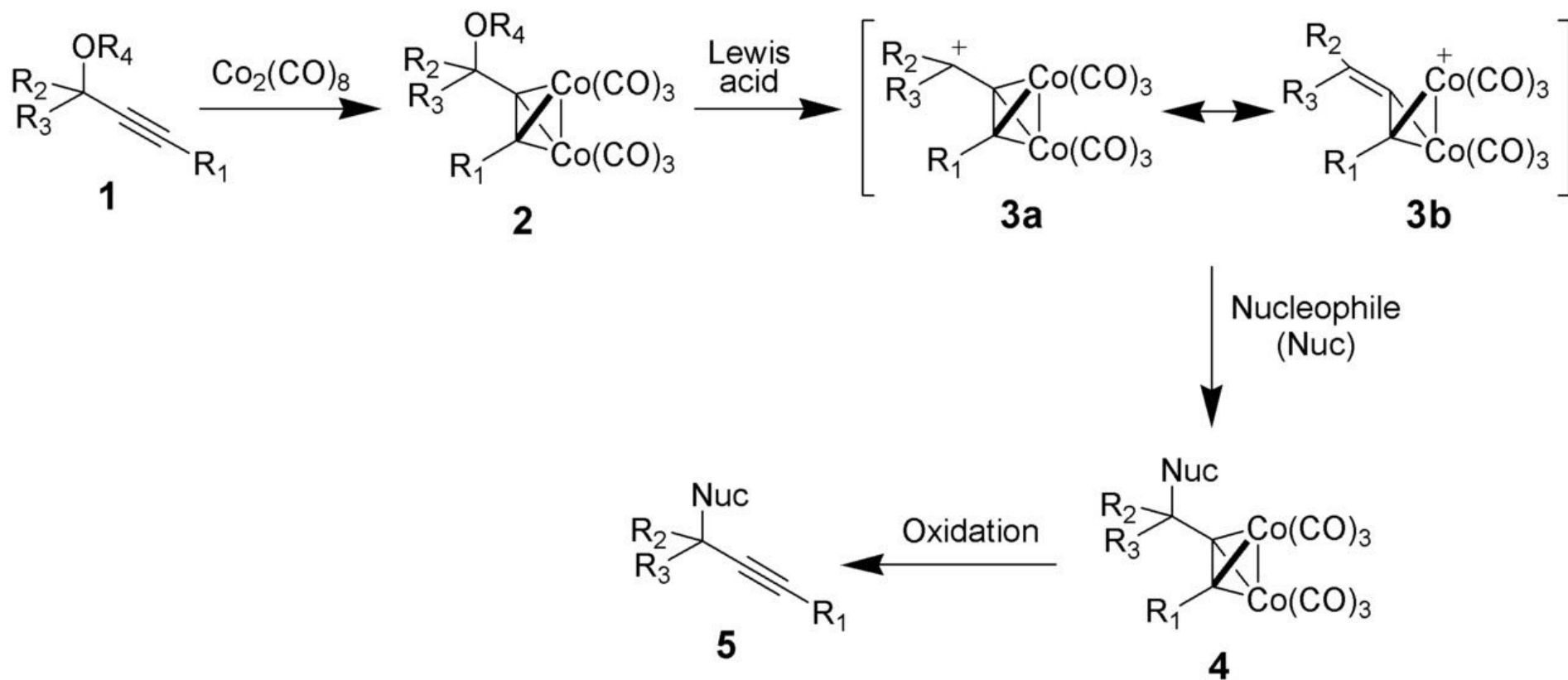
■ Nicholas 反应:



■ 氧化剂可以是 CAN、I₂

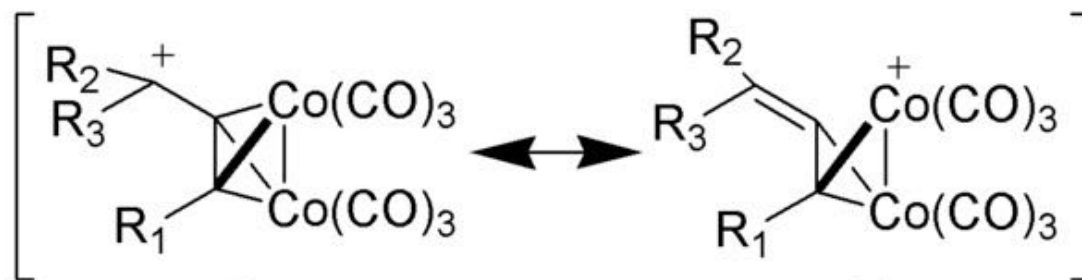
羰基钴与炔的络合物

■ Nicholas 反应:



羰基钴与炔的络合物

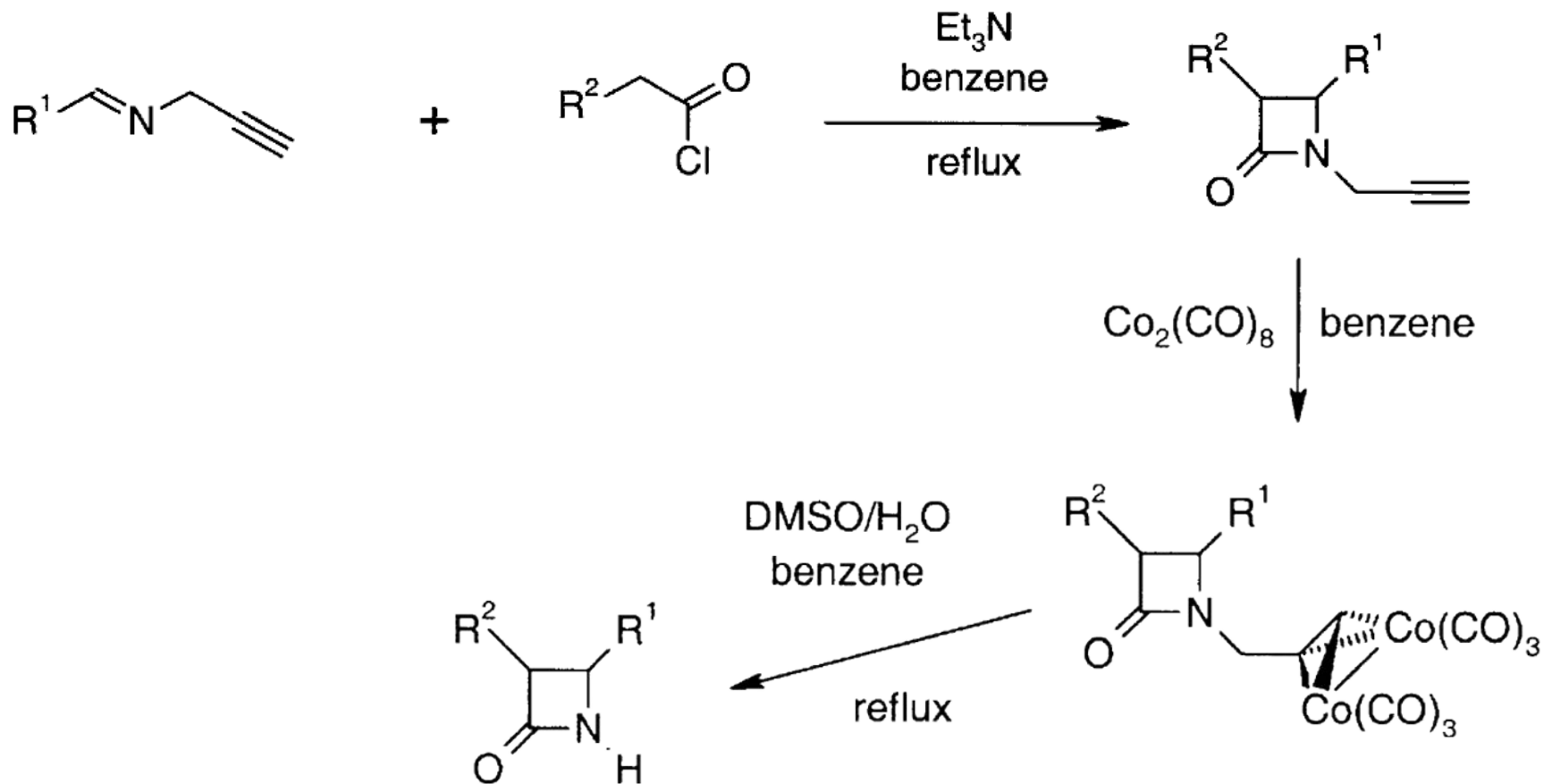
- 碳正离子反应中间体具有相当的稳定性，可以在 10 °C 下被 NMR 观测到，也可以在超酸介质下分离出固体



- 其可作为炔的保护基使用

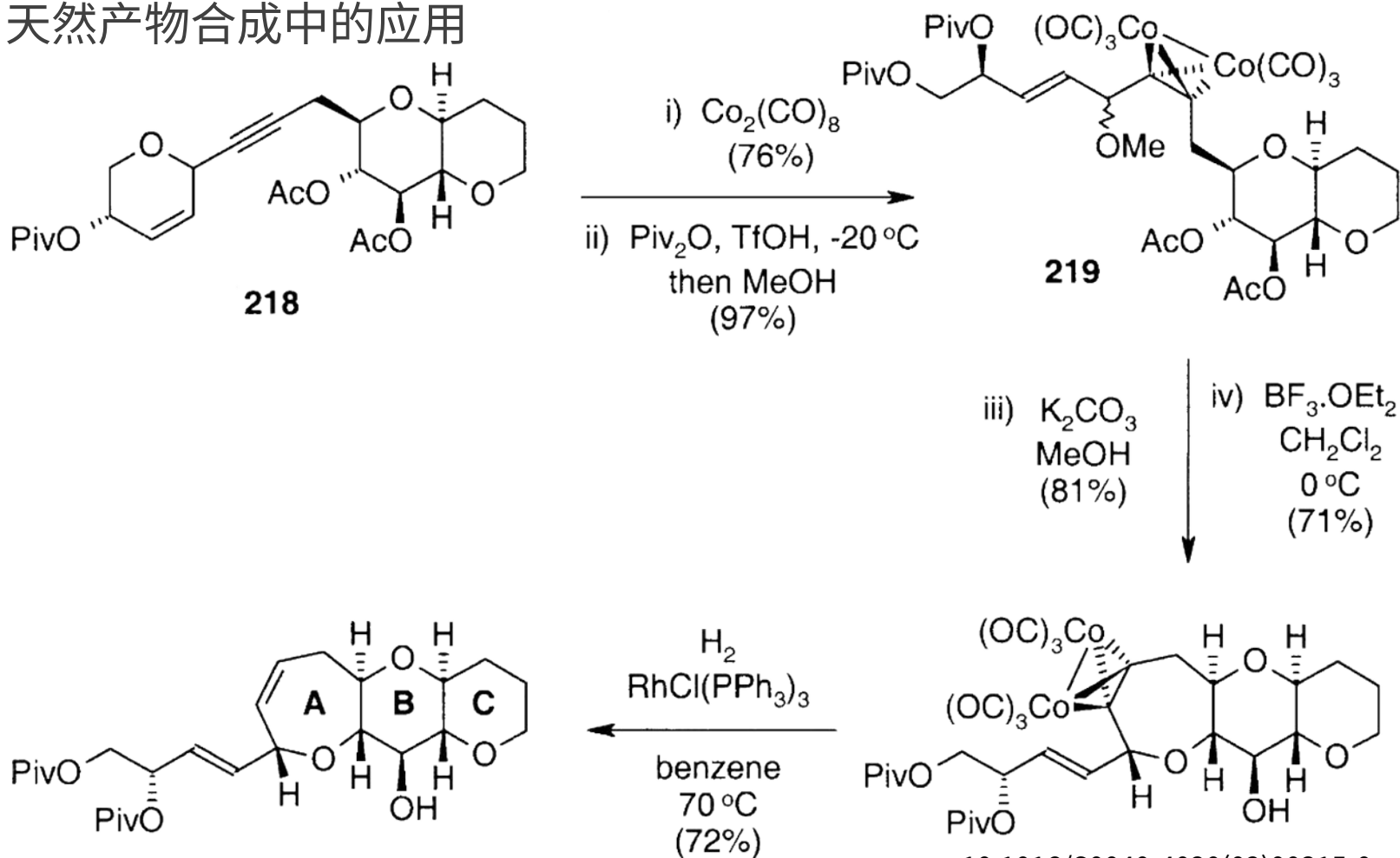
羰基钴与炔的络合物

- 炔丙基能做为保护基，合成张力内酰胺，随后用 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 脱保护



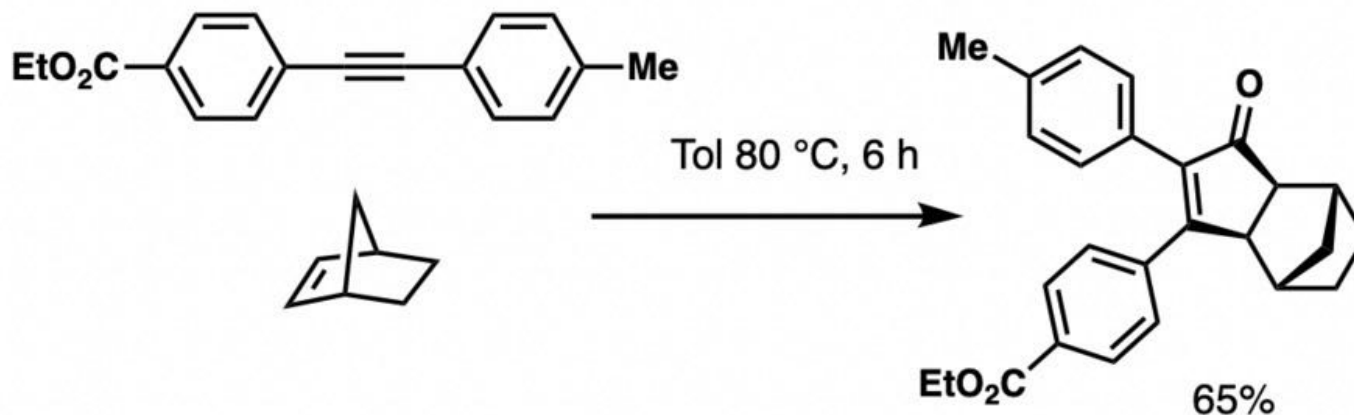
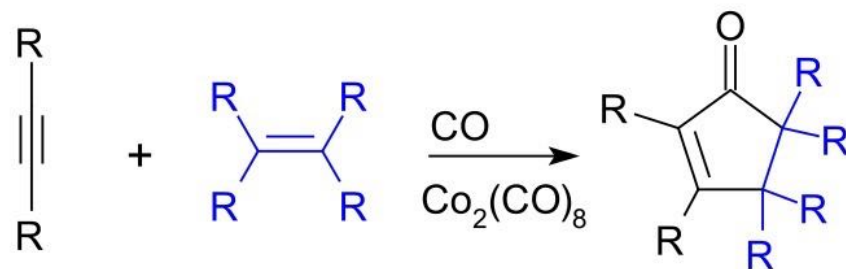
羰基钴与炔的络合物

■ 天然产物合成中的应用



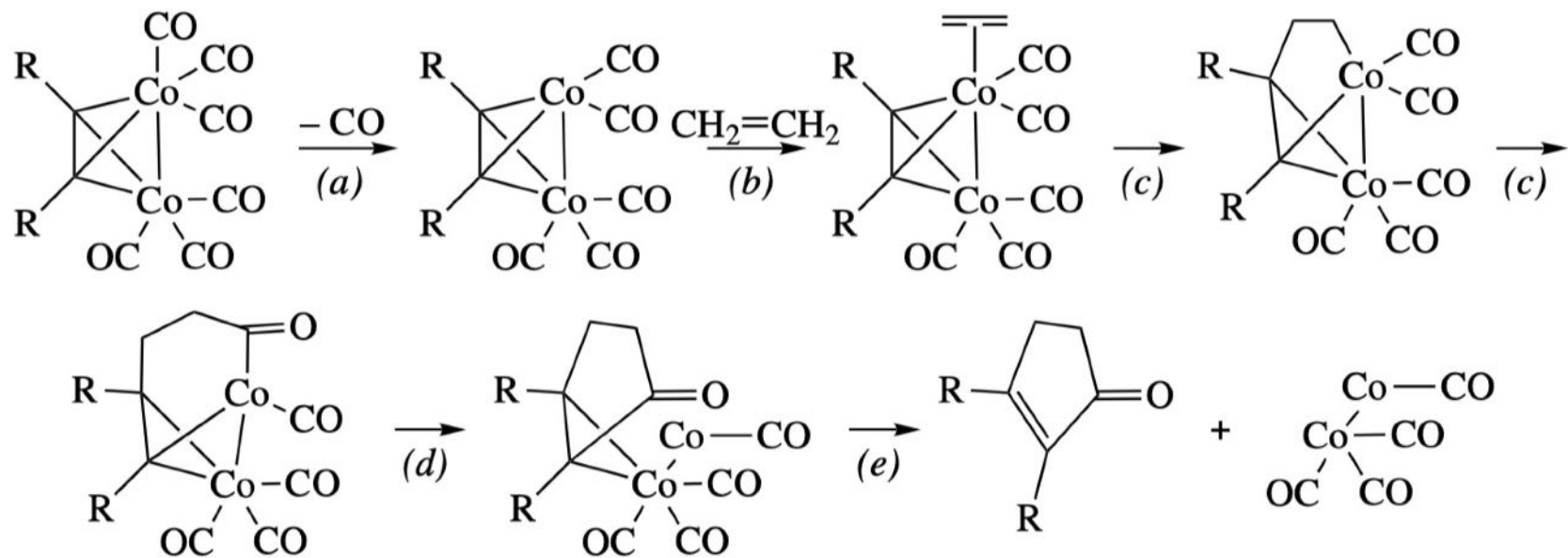
羰基钴与炔的络合物

■ Pauson-Khand 反应



羰基钴与炔的络合物

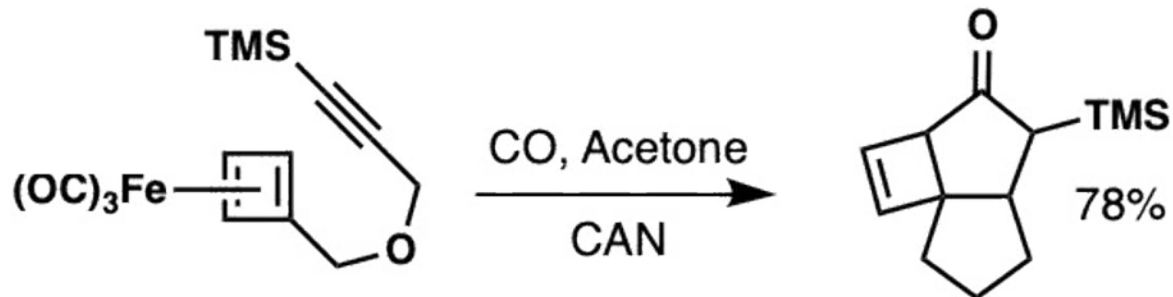
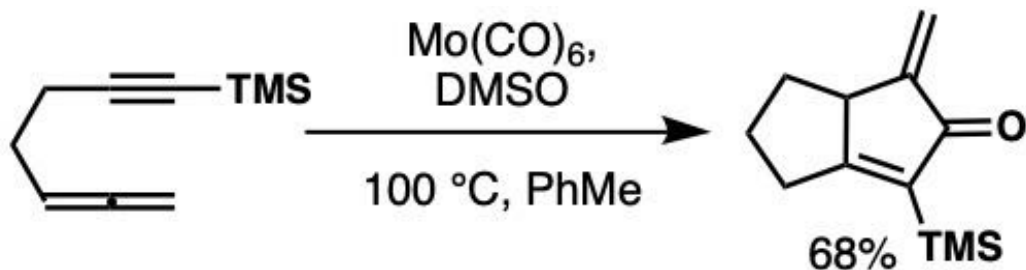
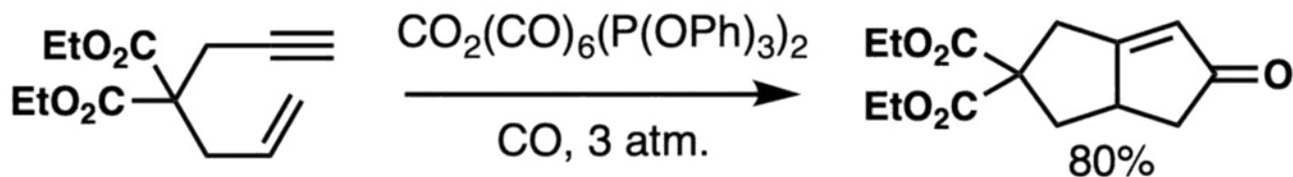
■ Pauson-Khand 反应



(a) dissociation; (b) association; (c) insertion; (d) reductive elimination; (e) dissociation.

羰基钴与炔的络合物

- Pauson-Khand 反应通常用在分子内反应中，因为与烯烃加成位置的选择性不好

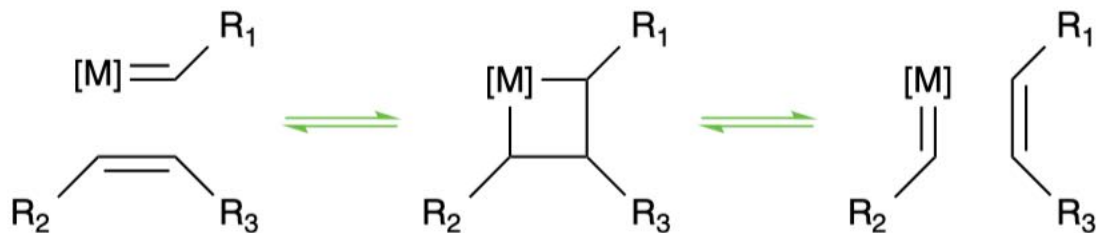


烯烃复分解

- Grubbs 和 Schrock 独立发现以下两种催化剂可用于烯烃复分解反应

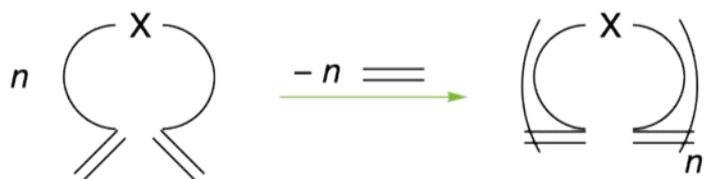


- Schrock 催化剂活性更好但对水、氧气敏感
- 烯烃复分解涉及4元环中间体 (Chauvin 机理)





Ring-opening metathesis polymerization (ROMP)



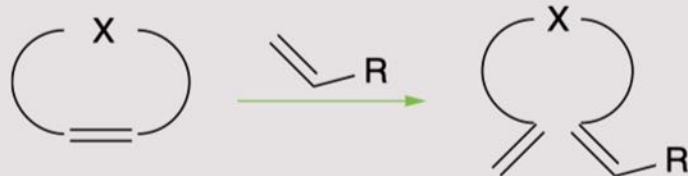
Acyclic diene metathesis polymerization (ADMET)



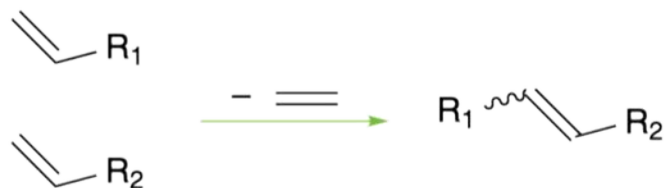
Diene ring-closing metathesis (RCM)



Enyne ring-closing metathesis (RCM)



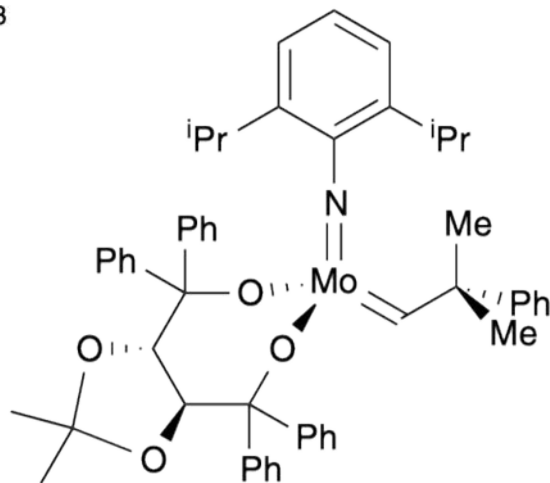
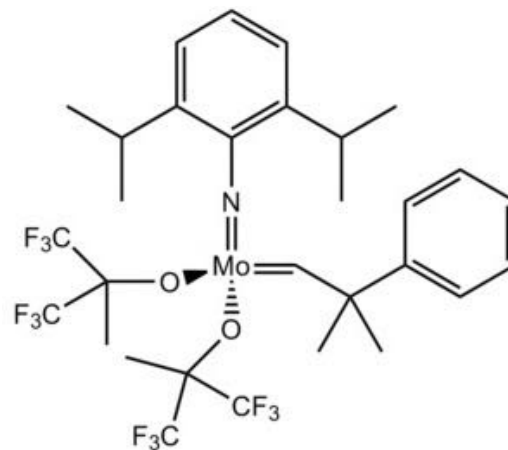
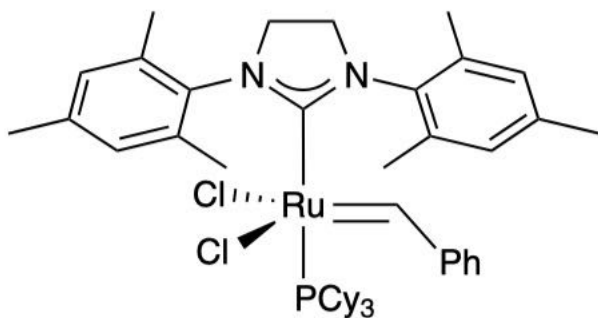
Ring-opening metathesis (ROM)



Cross-metathesis (CM or XMET)

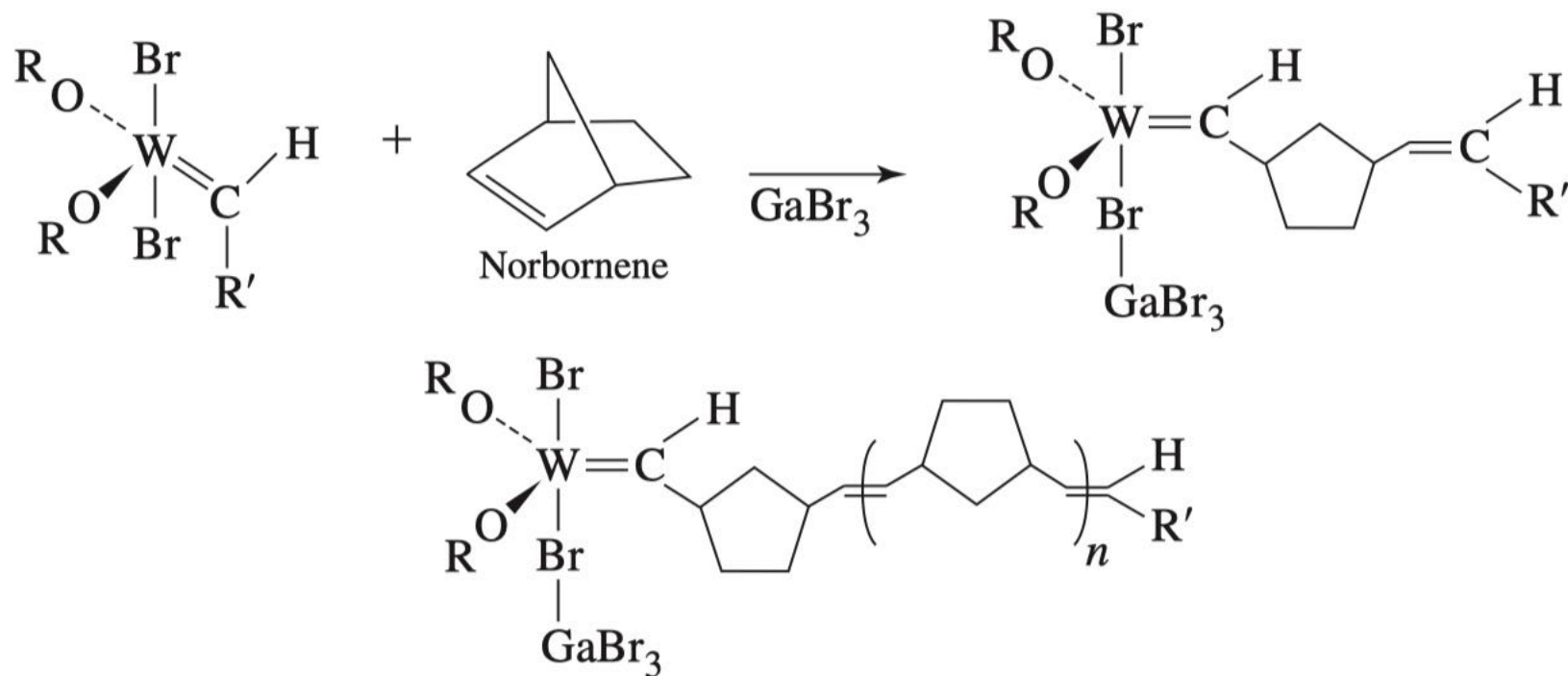
烯烃复分解

- 现在实验使用的催化剂经过了优化，效率更高
- 还有手性复分解催化剂



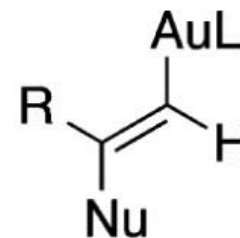
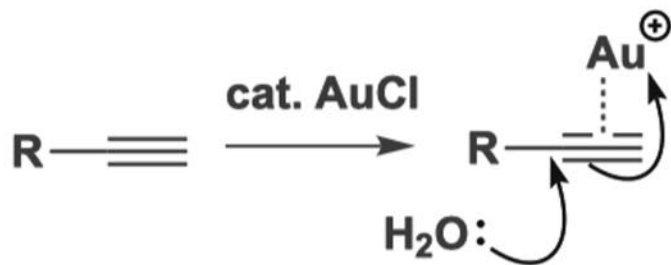
烯烃复分解

- 也有其他元素催化的烯烃复分解反应，例如 W 催化的开环聚合 ROMP
- 炔烃也可以通过卡拜络合物发生复分解



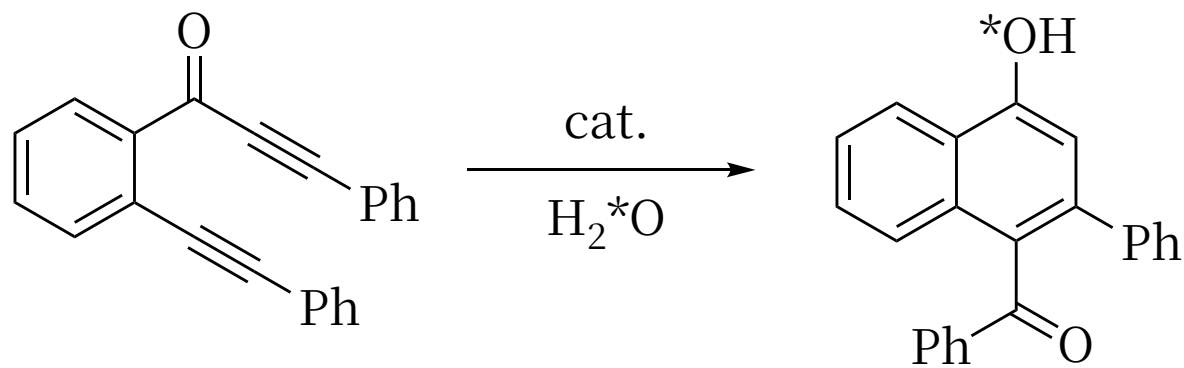
金/银对炔的活化

- Au(I/III) 与炔形成 π 配合物，使得炔容易被亲核进攻
- 类似于汞催化的烯炔羟汞化



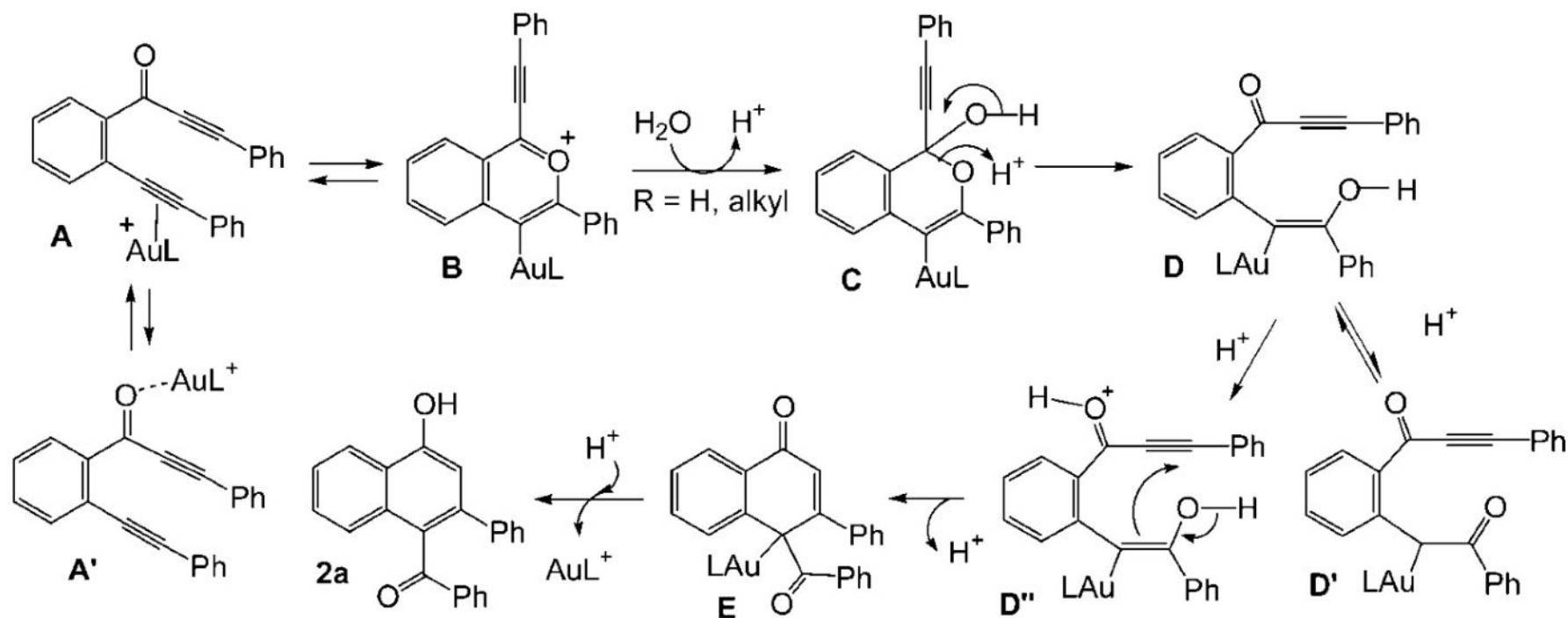
金/银对炔的活化

■ 金催化的萘衍生物合成



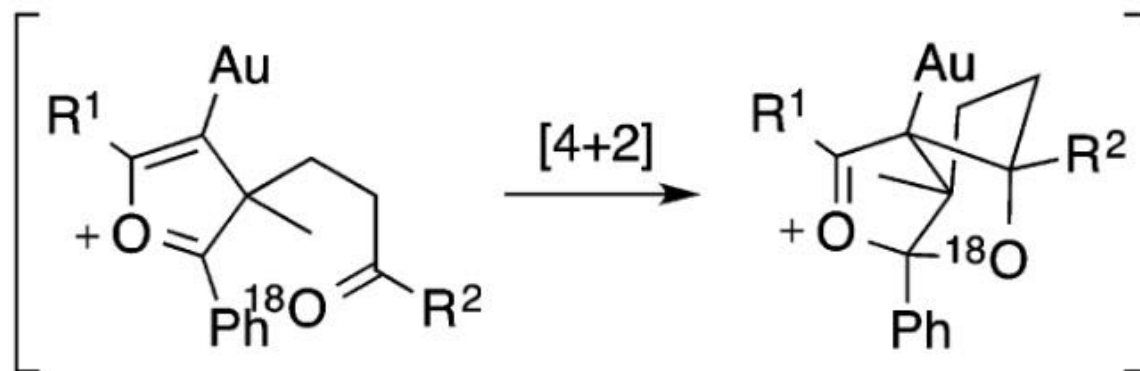
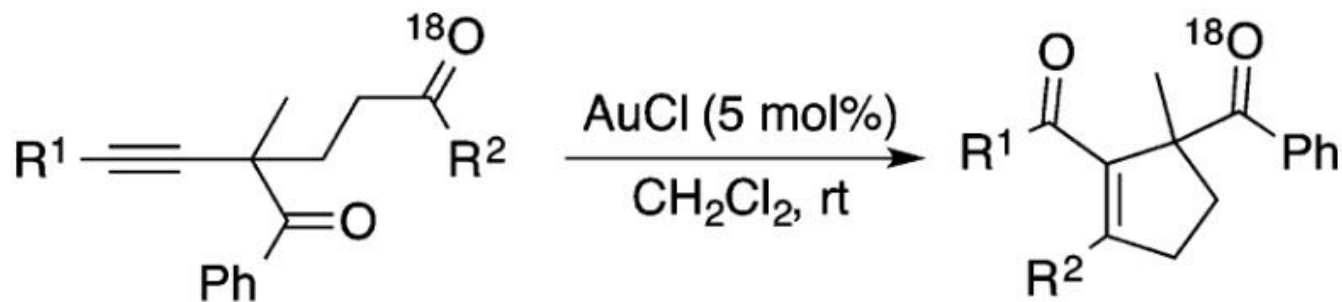
金/银对炔的活化

■ 金催化的萘衍生物合成



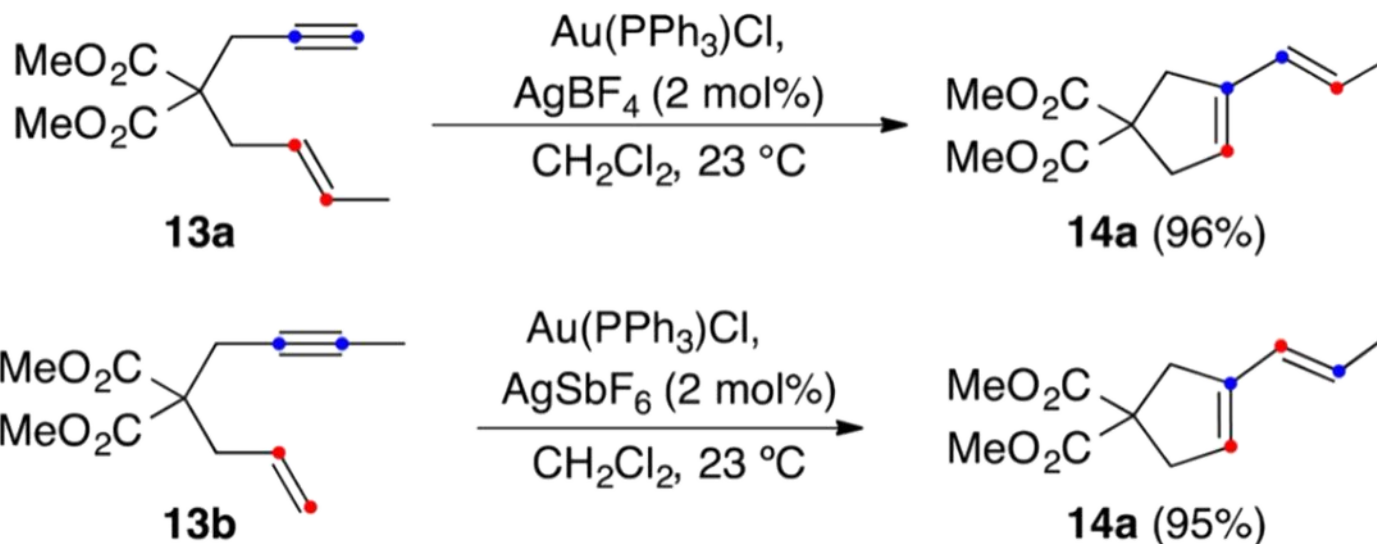
金/银对炔的活化

■ 金催化的反应



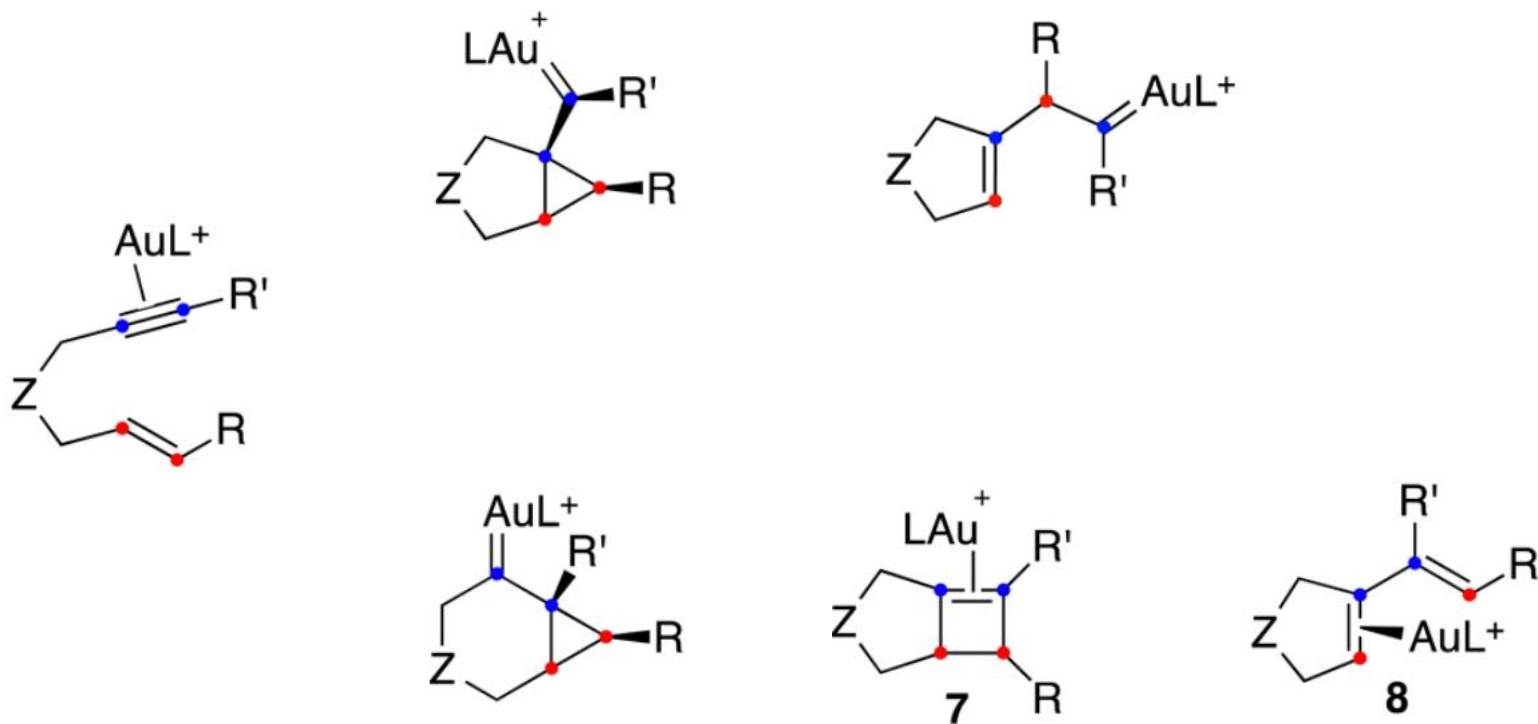
金/银对炔的活化

- 相似的底物，相同的产物，但重排方式不同
- 提示：反应存在金的卡宾络合物结构：Au=C



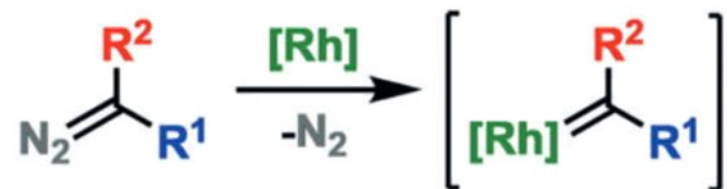
金/银对炔的活化

- 相似的底物，相同的产物，但重排方式不同



铑卡宾

- 重氮化合物用 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 处理, 可获得 Rh 卡宾, 但重氮化合物需要有 EWG 否则易爆炸

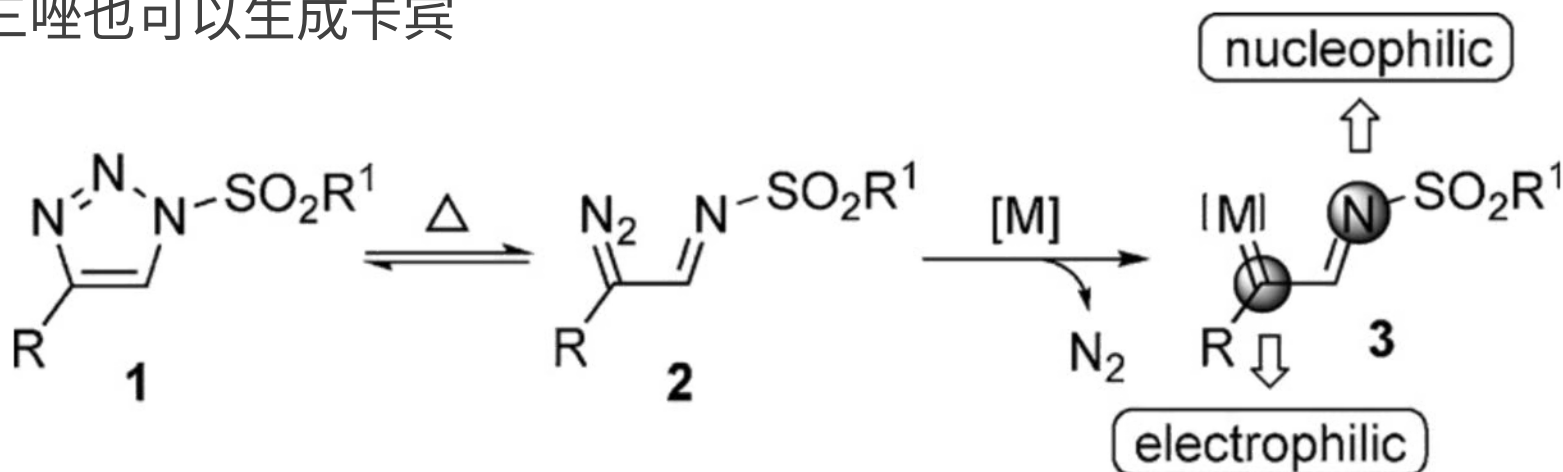


- 取代的 1,3,5-环庚三烯也能生成 Rh 卡宾



铑卡宾

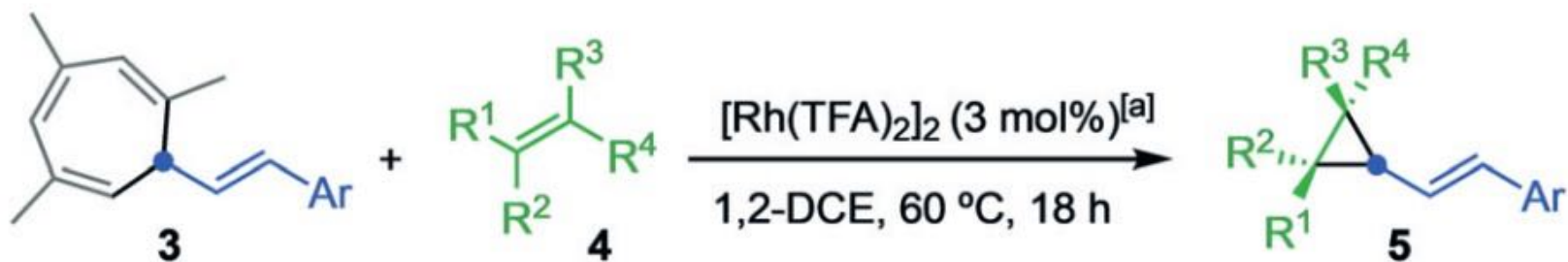
- 三唑也可以生成卡宾



- 金属卡宾的碳原子是亲电的

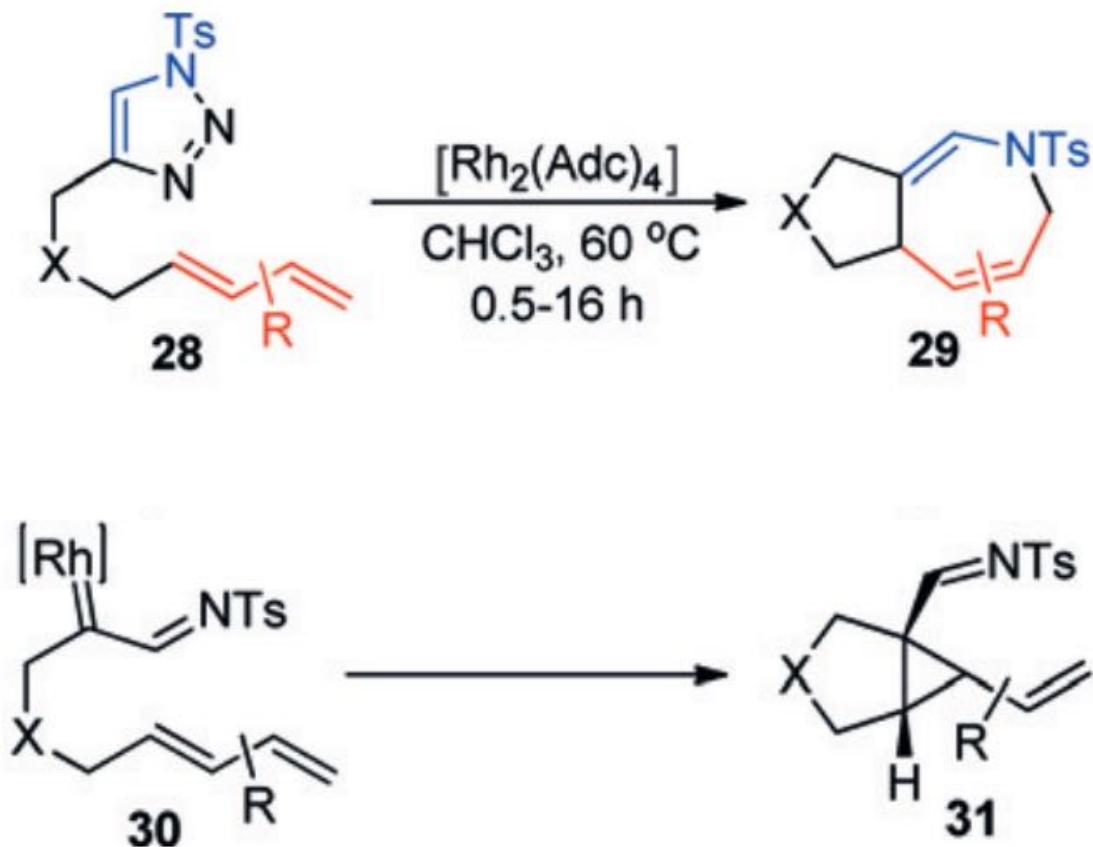
铑卡宾

- 金属卡宾的反应：与烯烃合成三元环



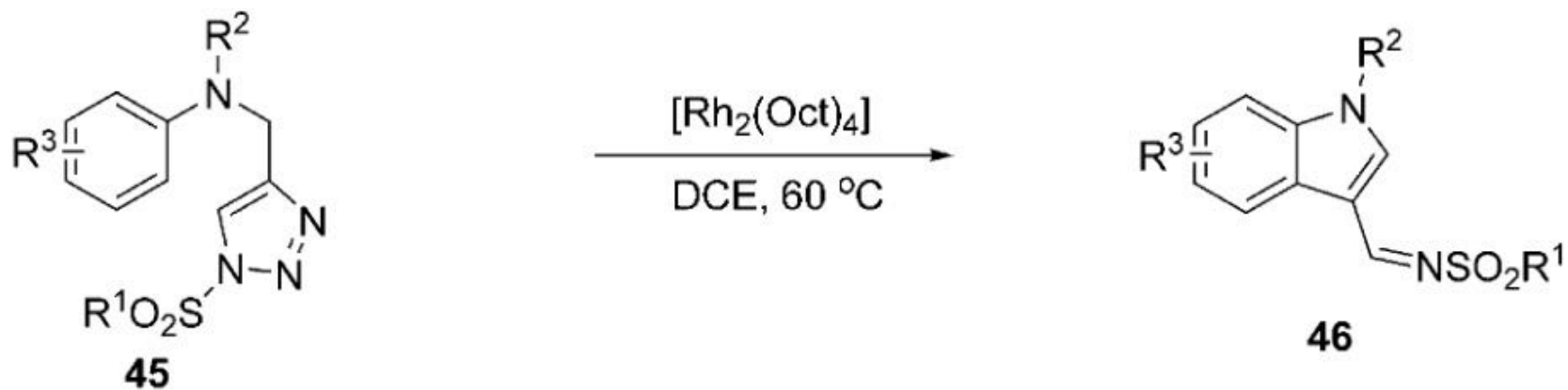
铑卡宾

■ 反应：



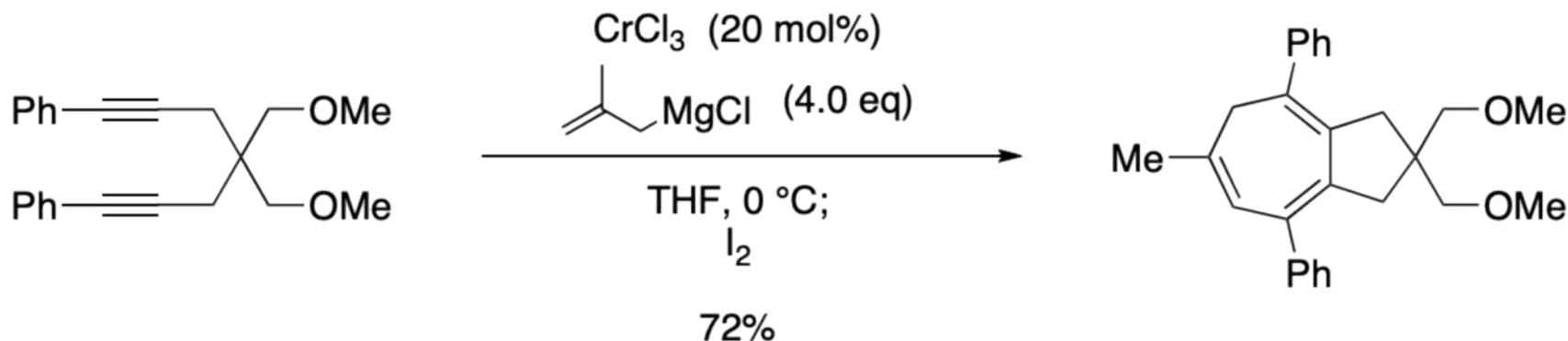
铑卡宾

■ 反应:



其他金属

- Cr 催化（在这里 Cr 和 Mg 发生了多次转金属化，与炔有关的反应均为 Cr 参与的，机理中统一用 M 表示即可）
- 提示：加入 I₂ 的时候，得到的是 6 元环产物，含有碘甲基，随后再扩环



- 铬试剂可以对普通双键、炔进行亲核加成