

国家自然科学基金重大项目

金属有机化合物的反应化学

# 金属有机化合物 的反应化学

- 陆熙炎 / 主 编
- 杜灿屏 / 副主编

化学工业出版社

化学工业出版社



# 金属有机化合物的反应化学

陆熙炎 主 编  
杜灿屏 副主编

国家自然科学基金资助  
项目批准号：29493800



化学工业出版社  
·北 京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

金属有机化合物的反应化学/陆熙炎主编. —北京: 化学工业出版社, 2000.7  
ISBN 7-5025-2914-4

I. 金… II. 陆… III. 有机金属反应 IV. 0621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 64449 号

---

金属有机化合物的反应化学

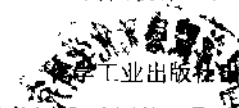
陆熙炎 主 编

杜灿屏 副主编

责任编辑: 叶 露

责任校对: 顾淑云

封面设计: 丁 兵

  
化学工业出版社出版发行  
(北京朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)  
<http://www.cip.com.cn>

新华书店北京发行所经销

北京市管庄永胜印刷厂印刷

三河市前程装订厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 10½ 字数 248 千字

2000 年 7 月第 1 版 2000 年 7 月北京第 1 次印刷

印 数: 1—2000

ISBN 7-5025-2914-4/TQ·1265

定 价: 28.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

## 前 言

本书根据国家自然科学基金委员会“八五”重大项目“金属有机化合物的反应化学”所取得的成果而编写的,反映了1995~1998年间该重大项目六个子课题的进展情况。

近代金属有机化学诞生于50年代初二茂铁的发现,从此以后,金属有机化学一直是一个活跃的领域。它是有机化学和无机化学的交叉学科,主要内容为研究含碳-金属键化合物的化学,这也是金属有机化学和配位化学的主要区别所在。金属元素的数目占了整个周期表的大多数,金属有机化合物数量之多、其内容包含之广也就可想而知。在五六十年代,金属有机化学的主要工作在于合成新的、不同类型的金属有机化合物,研究它们的结构,发现新的结构类型。同时,对金属有机化合物的物理、化学性质也有所积累。从70年代开始,逐渐归纳成了一些金属有机化合物的基元反应,从这些基元反应又发展成一些合成上有应用价值的反应。由于碳-金属键的特殊性质,这些反应往往是条件温和的、催化的。另一方面,由于金属的模板作用,这些反应往往有较高的选择性。到70年代末,又结合催化和选择性这两个性质而发展成了催化的不对称合成反应。到90年代,不对称催化合成得到了飞速的发展。在90年代末,化学面临着环境问题的挑战,原子经济性反应成了绿色化学的主要内容。金属有机化学又扮演了重要的角色,过渡金属催化的高选择性原子经济性反应成了21世纪的研究热点。可以说:金属有机化学始终是在化学学科的最前线,默默无闻地工作的。

本项目的立题思想是研究金属有机化合物的反应化学,这是国家自然科学基金“七五”重大项目“金属有机化合物的合成及其在高选择性反应中的应用”的继续和发展。本项目的六个课题分别从不同角度对金属有机化合物的反应化学,包括反应规律性、反应机理,特别是反应选择性进行了研究,发展了新的合成反应,取得了一批创新性研究成果。它包括了主族、过渡、稀土等各族金属,研究内容涉及金属有机化合物本身合成中的选择性,也涉及了金属有机化合物作为模板在用作催化剂或试剂时有机反应的选择性。在当前有机合成中最活跃的领域——不对称催化和原子经济性反应中也有新的发现。

值得一提的是,作为金属有机化学主题的基元反应方面,本书也有一些新的阐述和发展。

本书的内容既反映了金属有机化学的反应化学的进展情况,也从一个侧面部分反映了我国金属有机化学的发展。可喜的是这里的部分工作引用和应用率均较高,得到了国际上的承认,在国家自然科学基金重大项目验收时得到了较好的评价。

本书的出版固然是汇集以往的成绩,更重要的是为了激励同行,奋发进取,使我国的金属有机化学在世界上始终占有一席之地。

作为项目负责人,我谨代表全体项目成员向国家自然科学基金委员会的资助致谢,也对参与本项目的所有成员在这四年间付出的辛勤劳动表示感谢。特别要感谢的是八位撰稿作者的辛苦耕耘,侯雪龙、周永贵、李冰峰、吴劭、杜亦枢、马云、高礼军、忻元康等同志的协助工作,尤其是国家自然科学基金委员会杜灿屏同志为本书的出版起了不可磨灭的作用,在此一并致谢。

陆熙炎

2000年6月

000000

## 目 录

第 1 章 三价稀土化合物催化的有机化学反应进展	1
1.1 序言	1
1.2 稀土烷氧基化合物催化的不对称有机反应	3
1.3 强 Lewis 酸 $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ 催化的有机合成反应	9
1.4 Lewis 酸 $\text{LnCl}_3$ 、 $\text{Cp}_2\text{YCl}$ 催化的有机合成反应	15
1.5 稀土烷基化试剂对 (醛) 羰基和亚氨基的高选择性加成反应	21
1.6 稀土有机氢化物的合成及 $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$ 体系催化的有机反应	24
参考文献	29
第 2 章 金属有机簇合物的骨架转化反应及官能团转化反应的研究	32
2.1 经等瓣置换反应的四面体簇骨架转化反应的研究	32
2.1.1 单等瓣置换反应	32
2.1.2 双等瓣置换反应	34
2.1.3 伴随加合的等瓣置换反应	35
2.2 由亲电试剂引起的蝶状络负离子的骨架转化反应及 $\text{Fe}/\text{E}(\text{E}=\text{S}, \text{Se}, \text{Te})$ 簇合物的合成	37
2.2.1 络负离子 20~22 同含离去基团亲电试剂的相互作用	38
2.2.2 络负离子 20~22 同不含离去基团亲电试剂的相互作用	41
2.3 金属有机簇合物的官能团转化反应研究	45
2.3.1 金属有机簇合物环戊二烯基环上的有机官能团转化反应	45
2.3.2 金属有机簇合物中无机官能团的转化反应	51
2.4 结束语	57
参考文献	57
第 3 章 金属有机化合物参与的碳-碳双键形成的新合成方法学	60
3.1 前言	60
3.2 金属催化“一锅”法碳-碳双键的合成方法学	60
3.2.1 钪催化的碳-碳双键形成反应	60
3.2.2 锌催化的碳-碳双键形成反应	61
3.2.3 镉催化的碳-碳双键形成反应	62
3.3 正三丁基肿参与的“一锅”法碳-碳双键的形成反应	62
3.3.1 $\alpha, \beta$ -不饱和酸酯的合成	62
3.3.2 $\alpha$ -氟基- $\alpha, \beta$ -不饱和酸酯的合成	63
3.3.3 $\alpha$ -乙氧羰基- $\alpha, \beta$ -不饱和膦酸酯的合成	63
3.3.4 取代的 1-溴-1-硝基烯烃的合成	63
3.4 金属有机化合物进攻含氟 $\beta$ 酮基磷盐形成含氟碳-碳双键的合成方法学	63
3.4.1 有机锂试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应	64

3.4.2	有机锌试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应	68
3.4.3	有机镁试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应	68
3.4.4	杂环基锂试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应	69
3.4.5	含硫锂试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应	69
3.5	金属有机试剂对含氟叶立德的亲核加成——一种含氟叶立德阴离子的 新形成方法及其在有机合成中的应用	69
3.5.1	反式- $\alpha$ -三氟甲基烯丙基醇的合成	69
3.5.2	全氟烷基 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的合成	70
3.5.3	三氟甲基 $\gamma,\delta$ -不饱和酮的合成	70
3.5.4	全氟烷基 $\alpha,\beta$ -不饱和腈的合成	71
3.5.5	全氟烷基卤代 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的合成	71
3.5.6	全氟烷基碘代 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的合成	72
3.6	消去三苯基肿形成碳-碳双键的合成方法学	72
3.7	金属有机化合物参与的立体化学控制的烯化合成方法学	73
3.7.1	通过新型的叶立德阴离子立体化学控制地得到 <i>Z</i> -和 <i>E</i> -异构体	73
3.7.2	通过叶立德阴离子的甲基化由 <i>E</i> -选择性向 <i>Z</i> -选择性转换	74
3.8	由四异丙氧基钛促进的新型还原烯化反应	74
3.8.1	“一锅”法合成三氟甲基( <i>E</i> )-烯丙醇	74
3.8.2	反应机理	75
3.9	结束语	76
	参考文献	76
第4章	过渡金属及稀土金属参与的硒碲化合物反应化学	79
4.1	过渡金属参与的硒碲化合物反应化学	79
4.1.1	$\alpha$ -及 $\beta$ -芳硒(碲)基- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物合成及其在过渡金属催化下的 偶联反应	79
4.1.2	$\beta$ -芳硒基烯基钨化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应	82
4.1.3	<i>Z</i> 型及 <i>E</i> 型 $\beta$ -卤代烯基碲化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应	84
4.1.4	<i>E</i> 型 $\alpha$ -芳硒基烯基锡烷的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应	85
4.1.5	$\alpha$ -及 $\beta$ -烃硒基烯基硼化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应	87
4.2	稀土金属化合物参与的有机硒、碲化合物的合成及其反应化学	90
4.2.1	二碘化钪促进的有机硒、碲化合物的合成	90
4.2.2	用有机钪试剂合成硒化合物	95
4.2.3	金属钪用于有机硒化合物的合成	96
	参考文献	97
第5章	二价钪催化剂的新纪元: 我们自己的故事的综述	100
5.1	引言	100
5.2	卤钪化启动的炔酸烯丙酯的环化	100
5.2.1	非对映选择性和天然产物的合成	101
5.2.2	天然产物的合成	103
5.3	亲核钪化启动的炔-烯偶联反应	107

5.3.1	生成 $\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物的催化的串联加成途径	109
5.3.2	一种高效制备带官能团的( <i>E,Z</i> )-二烯的方法	110
5.3.3	通过串联的亲核钯化和共轭加成的亲核试剂-炔烃- $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的偶联	111
5.4	Pd(II)催化的炔酸烯丙酯环化和烯炔偶联反应中涉及到的一些金属有机混合物的基元反应	112
5.4.1	卤钯化	112
5.4.2	$\beta$ 杂原子消除	113
5.4.3	碳-钯键的氧化断裂	116
5.4.4	碳-钯键的质子解	117
5.4.5	反应中卤离子的作用	117
5.5	[PdCl]和[PdH]催化的烯炔偶联的比较	118
5.5.1	炔酸高烯丙酯的环化	118
5.5.2	2-炔酸- $\omega$ -烯酯的环化	120
5.6	结论	121
	参考文献	122
第 6 章	金属的配位作用——控制合成反应选择性的一个重要因素	125
6.1	通过杂原子与钯配位控制的亲核试剂对烯烃的选择性加成反应	126
6.1.1	区域选择性的碳钯化反应	126
6.1.2	手性辅助基诱导的烯丙基胺的不对称碳钯化反应	127
6.1.3	区域选择性的氧钯化反应	128
6.1.4	手性辅助基诱导的烯丙基胺的不对称氧钯化反应	129
6.1.5	杂原子导向的羟氯化反应	130
6.2	锂的配位作用在叶立德途径合成环丙烷和环氧化合物中的立体化学控制	132
6.3	通过金属配位在过渡金属催化的硼氢化反应中的选择性控制	135
6.4	通过配位作用导引的环氧化合物的开环反应及其在合成中的应用	137
6.4.1	亲核试剂对环氧肉桂醇的 $C_3$ 为区域选择性开环	137
6.4.2	手性路易斯酸催化下亲核试剂对对称性环氧化合物的不对称开环反应	140
	参考文献	143
第 7 章	有机硼及过渡金属参与的高选择性合成新反应	145
7.1	有机硼酸盐的一些反应	145
7.1.1	炔基硼酸盐与 $CO_2$ 的反应	145
7.1.2	三烷基噻吩基硼酸锂与 $CO_2$ 的反应	146
7.1.3	三烷基乙烯基硼酸镁盐与 $CO_2$ 的反应	146
7.1.4	三烷基炔基硼酸锂与 $\alpha$ -氯甲基呋喃及 $\alpha$ -氯甲基噻吩的反应	147
7.1.5	在钯化物催化下, 三烷基炔基硼酸锂与烯丙基碳酸酯(或醋酸酯)的反应	148
7.1.6	三烷基炔基硼酸锂与三丁基氯化锡作用而衍生的新反应	148
7.2	烯基硼烷与各种硫叶立德的反应	149
7.3	在 LDA 存在下三烷基硼与 $\alpha$ -卤代酰胺的反应	151

7.4 在碱存在下钨催化的立体专一(高手性)的环丙基硼酸与一些亲电试剂的交叉偶联反应 .....	152
7.4.1 反-2-烷基环丙基硼酸的制备及与卤代芳烃的催化交叉偶联反应 .....	152
7.4.2 反-2-烷基硼酸与卤代杂环化合物的交叉偶联反应 .....	152
7.4.3 反-2-烷基硼酸与各种溴代烯烃的催化交叉偶联 .....	153
7.4.4 高手性环丙基硼酸的制备及与卤代芳烃的催化交叉偶联 .....	153
7.4.5 高手性环丙基取代的丙烯酸酯类的制备方法 .....	154
参考文献 .....	154



# 第 1 章 三价稀土化合物催化的有机化学反应进展

## 1.1 序言

稀土金属元素包括位于周期表中第三副族的钪、钇和镧系的 15 种元素，共 17 种元素，是周期表中最大的一族。我国不但具有丰富的稀土资源，而且从轻稀土到重稀土品种齐全，所以在我国稀土不“稀（少）”。但稀土金属有机化学的研究还是不久前的事。70 年代后半期，由于含有 4f 电子壳层镧系元素的特别磁性质和光谱性质，作为重要的稀土无机材料，镧系元素登上了舞台。稀土金属有机配合物具有独特催化性能，为了开发新型高效催化剂，研究镧系金属有机配合物的合成、结构和反应性能，自 80 年代初以来已成为一个经久不衰的热点<sup>[1~3]</sup>。由于稀土元素的特性，人们广泛研究开发稀土有机试剂用于有机合成反应<sup>[4~10]</sup>。从金属有机化学的观点来看，稀土元素具有以下特点。

首先，镧系金属(Ln)离子具有高度正电性，和碱金属、碱土金属一样容易形成离子键。3 价(Ln<sup>III</sup>)是最稳定的离子，四个变价元素 Ce 能为 4 价，Sm、Eu 和 Yb 能为 2 价，表 1-1 列出了 Ln 的电子结构和氧化还原电位。从表 1-1 中可见，镧系元素的电子结构相似，由于 4f 轨道与正常价电子轨道 6s、6p 和 5d 轨道相比处于内层，受到极大的屏蔽作用，与配体轨道相互作用较弱，这决定了稀土金属有机配合物化学与 d 区过渡金属配合物化学有较大差别。首先是 Ln 能进行轨道对称理论不允许的反应。其次是稀土离子与配体之间主要是静电作用。Ln 是硬酸，易与硬配体构成配合物。Ln 的酸性处于 Sr(II)和 Ti(IV)之间。Ln 强的离子性键合引起了阳离子的亲氧性，极易与氧、氮原子配位成键，使得 Ln—O 键能变大(图 1-1)。

表 1-1 镧系元素的性质

元素名称	原子序数	元素符号	电子结构				氧化电位 $E_{298}^{\circ}/V$		
			原子	M <sup>2+</sup>	M <sup>3+</sup>	M <sup>4+</sup>	A	B	C
镧	57	La	5d6s <sup>2</sup>	5d <sup>1</sup>	[Xe]	—	-2.522		
铈	58	Ce	4f <sup>1</sup> 5d <sup>1</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>2</sup>	4f <sup>1</sup>	[Xe]	2.483		-1.74
镨	59	Pr	4f <sup>3</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>3</sup>	4f <sup>2</sup>	4f <sup>1</sup>	2.462		约-2.86
钕	60	Nd	4f <sup>4</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>4</sup>	4f <sup>3</sup>	4f <sup>2</sup>	2.431		
钐	61	Pm	4f <sup>5</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>5</sup>	4f <sup>4</sup>	—	2.423	+1.55	
铕	62	Sm	4f <sup>6</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>6</sup>	4f <sup>5</sup>	—	2.414	+0.43	
钆	63	Eu	4f <sup>7</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>7</sup>	4f <sup>6</sup>	—	2.407		
铈	64	Gd	4f <sup>7</sup> 5d <sup>1</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>7</sup> 5d <sup>1</sup>	4f <sup>7</sup>	—	2.397		
铈	65	Tb	4f <sup>9</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>9</sup>	4f <sup>8</sup>	4f <sup>7</sup>	2.391		
铈	66	Dy	4f <sup>10</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>10</sup>	4f <sup>9</sup>	4f <sup>8</sup>	2.353		
铈	67	Ho	4f <sup>11</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>11</sup>	4f <sup>10</sup>	—	2.319		
铈	68	Er	4f <sup>12</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>12</sup>	4f <sup>11</sup>	—	2.296		
铈	69	Tm	4f <sup>13</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>13</sup>	4f <sup>12</sup>	—	2.278		
铈	70	Yb	4f <sup>14</sup> 6s <sup>2</sup>	4f <sup>14</sup>	4f <sup>13</sup>	—	2.267	+1.15	
铈	71	Lu	4f <sup>14</sup> 5d <sup>1</sup> 6s <sup>2</sup>	—	4f <sup>14</sup>	—	2.255		

注：A: Ln(c)=Ln<sup>3+</sup>(aq)+3e

B: Ln<sup>2+</sup>(aq)=Ln<sup>3+</sup>(aq)+e

C: Ln<sup>3+</sup>(aq)=Ln<sup>4+</sup>(aq)+e

1108009

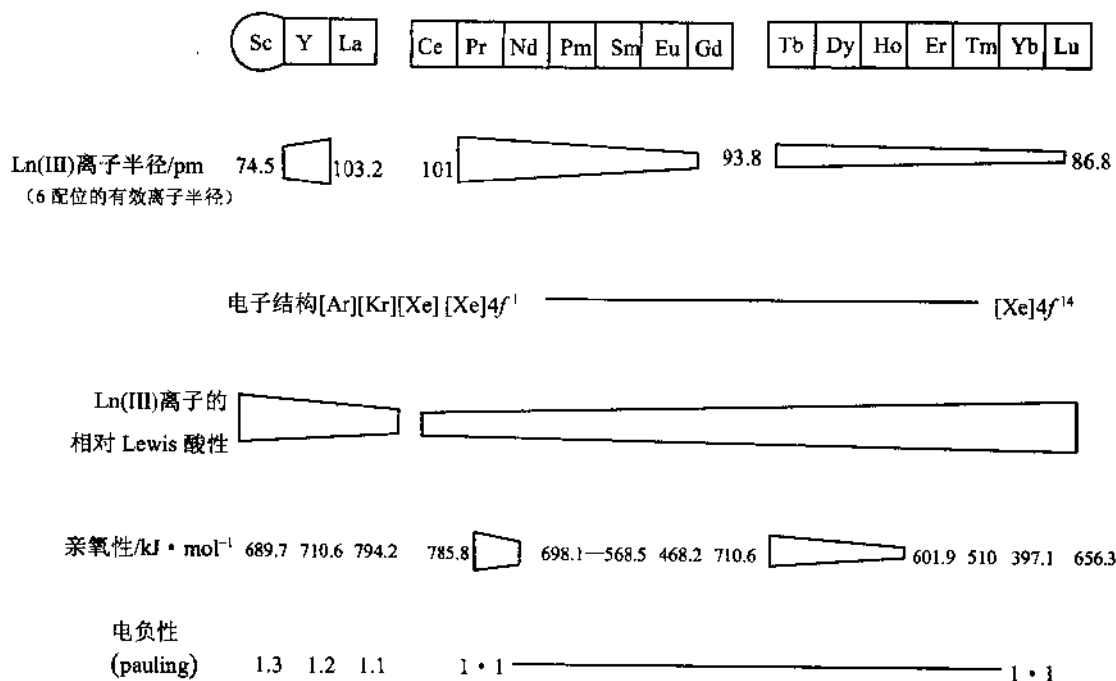


图 1-1 Ln 元素和 Ln(III)离子的性质

1pm=10<sup>-3</sup> Å=10<sup>-3</sup> nm

其次, Ln 系金属电子填充方式不同于 *d* 区过渡金属。与 *d* 轨道顺次充满的过渡金属(*d*-block)不同, 电子从 *5d* 轨道向内壳的 *4f* 轨道顺次充满, 称它们为内部过渡元素或 *f* 区过渡元素。从 Ce(III)到 Lu(III), Ln(III)阳离子的电子结构为 [Xe]4f<sup>*n*</sup>5s<sup>2</sup>5p<sup>6</sup> (*n*=1~14), 它们都具有 5s<sup>2</sup>5p<sup>6</sup> 被充满的相同外壳。对应于 *d*-block 过渡金属的宽的 *d-d* 吸收波带, Ln 的 *f-f* 吸收波带较狭窄。Ln 很少像 *d*-block 那样存在  $\delta$ -给予体/ $\pi$ -受体键化合物。稀土很难合成卡宾、卡拜和 CO 配合物, 不能进行双电子氧化加成和还原消除反应, 迄今也没有 Ln=O 和 Ln≡N 的键合。18 电子规则对镧系金属有机配合物也不适用。Ln 系元素还具有镧系收缩的特别性质, 即随着原子序号的增加, 离子半径反而减小。这是由于 *4f* 电子并不能遮蔽增加的核电荷所致。Ln 配位数与离子半径的关系列于表 1-2。

表 1-2 Ln(III)、Ln(II)和 Ln(IV)离子半径与配位数的关系

Ln <sup>3+</sup>	离子半径/pm	配位数					
		6	7	8	9	10	12
Sc <sup>3+</sup>		74.5		87.0			
Y <sup>3+</sup>		90.0	96	101.9	107.5		
La <sup>3+</sup>		103.2	110	116.0	121.6	127	136
Ce <sup>3+</sup>		101	107	114.3	119.6	125	134
Pr <sup>3+</sup>		99		112.6	117.9		
Nd <sup>3+</sup>		98.3		110.9	116.3		127
Pm <sup>3+</sup>		97		109.3	114.4		
Sm <sup>3+</sup>		95.8	102	107.9	113.2		124
Eu <sup>3+</sup>		94.7	101	106.6	112.0		
Gd <sup>3+</sup>		93.8	100	105.3	109.5		
Tb <sup>3+</sup>		92.3	98	104.0	109.5		
Dy <sup>3+</sup>		91.2	97	102.7	108.3		

续表

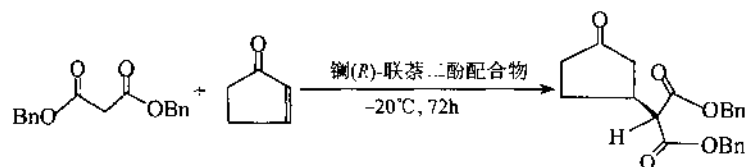
配位数		6	7	8	9	10	12
离子半径/pm	Ln <sup>3+</sup>						
	Ln <sup>3+</sup>						
	Ho <sup>3+</sup>	90.1		101.5	107.2	112	
	Er <sup>3+</sup>	89.0	94.5	100.4	106.2		
	Tm <sup>3+</sup>	88.0		99.4	105.2		
	Yb <sup>3+</sup>	86.8	92.5	98.5	104.2		
	Lu <sup>3+</sup>	86.1		97.7	103.2		
	Sm <sup>2+</sup>		122	127	132		
	Eu <sup>2+</sup>	117	120	125	130	135	
	Tm <sup>2+</sup>	103	109				
	Yb <sup>2+</sup>	102	108	124			
	Ce <sup>4+</sup>	87		97		107	114
	Tb <sup>4+</sup>	76		88			

再其次是 Ln 元素的下列性质,使它在有机合成中的应用得以迅猛发展。①强的还原能力,  $\text{Ln}^{3+}/\text{Ln} = -2.3 \sim -2.5\text{V}$ , 虽比碱金属弱,但对有机化合物是一个合适的数值。二价的 Sm、Eu 和 Yb 是很稳定的,其  $\text{Ln}^{3+}/\text{Ln}^{2+}$  分别为  $-1.55\text{V}$ 、 $-0.43\text{V}$  和  $-1.15\text{V}$ , 能作为单电子还原剂,反之四价 Ce 也是稳定的,  $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+} = 1.74\text{V}$ , 常作为氧化剂用于有机反应。②强路易斯酸性,与氧、硫等有很强的亲和力。其亲氧力比 Al、Ti 还强,能与羰基等含氧基团进行配位,从而诱导反应的区域选择性和立体选择性。③离子半径大。例如  $\text{Gd}^{3+}$  的六配位状态的离子半径为  $93.8\text{pm}$ , 为  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Ti}^{4+}$  相应值的  $1.3 \sim 1.6$  倍。因为离子半径大,在反应时,能在离反应点较远的部位配位,生成不寻常的过渡态。因为离子半径大,就有高的配位数 ( $6 \sim 12$ )。反之因为容易处于不饱和状态,可期待具有高的反应活性。

根据稀土元素的特性,近几年来我们研究了它们在有机合成中的应用,在稀土化合物催化有机合成反应研究中,取得了若干有趣的、有潜在应用前景的结果,现综述如下。

## 1.2 稀土烷氧基化合物催化的不对称有机反应

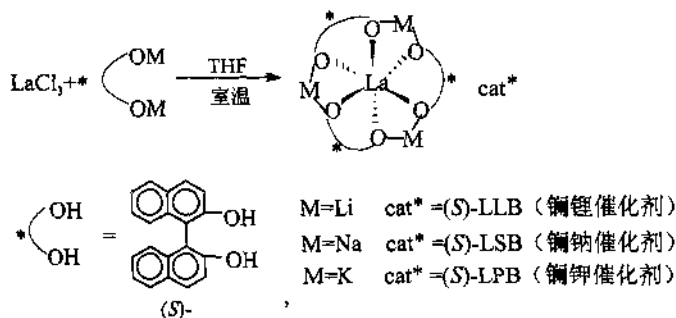
稀土元素具有较低的电离势 (大约  $5.4 \sim 6.4 \text{ eV}$ )、较低的电负性 ( $1.1 \sim 1.3$ ) 和较高的电正性,使得它们的烷氧基稀土化合物具有二重性,即 Lewis 酸性和 Lewis 碱性,烷氧基离子可以作为 Lewis 碱摄取质子,同时稀土金属离子又作为 Lewis 酸能与羰基配位而活化底物。M. Shibasaki 利用稀土烷氧基化合物这一特性,成功地实现了它们催化的 Michael 加成反应。催化剂由 (R)-BINOL (联萘二酚) 在 THF 中质子解  $\text{La}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$  (三异丙氧基镧) 制得<sup>[11, 12]</sup>。



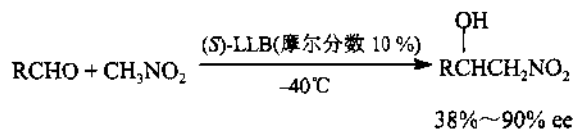
产率 97%; 92% ee (光学纯度)

他又利用 BINOL (联萘二酚) 刚性二元醇手性配体的配位化学特性,制得含碱金属离子的异核双金属手性催化剂 (图式 1-1)。用此催化剂首次实现了催化的不对称 Nitroaldol 反

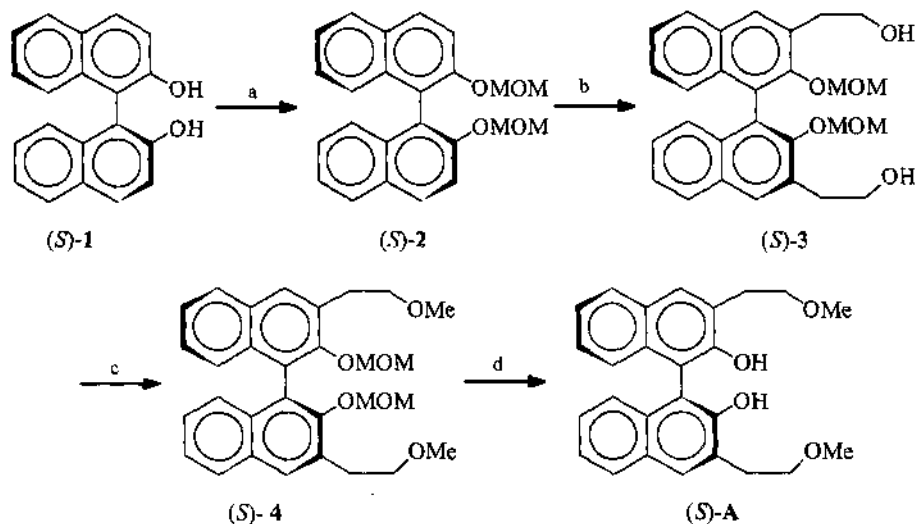
应 (Henry 反应)。 催化剂是两性的<sup>[13~19]</sup>。



图式 1-1



从 70 年代初第一个手性双齿膦配体出现以来,许多手性双齿配体已成功地用于不对称有机反应。近年来化学家们认为,多齿手性配体可与中心金属离子结合得更牢固,尽管空间拥挤程度的增加有可能使催化活性下降,但更有利于增加构型的刚性和稳定性,从而提高立体选择性。稀土金属离子半径较大,具有高配位数和亲氧的特点,多齿配体更能满足稀土金属配位化学的要求,从而提高对映选择性。通过调控配位饱和度,又能不降低催化剂的催化活性。我们基于这一设想,对手性配体 BINOL 进行修饰,在萘环的 3,3'-位引入甲氧乙基,合成得到一种新型的四齿配体, (S)-3,3'-二(甲氧乙基)-1,1'-二-2-萘酚[化合物(S)-A]<sup>[20]</sup> (图式 1-2)。



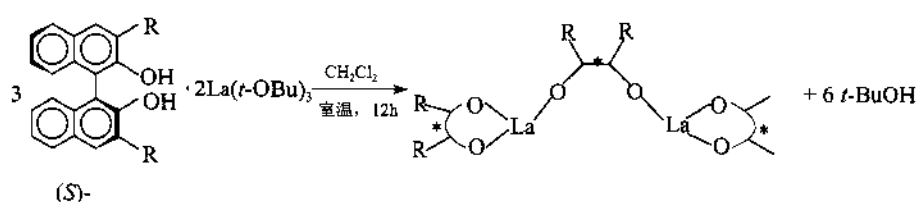
图式 1-2 (S)-3,3'-二(甲氧乙基)-联萘二酚[化合物(S)-A]的制备

反应条件 a: i) NaH/室温, ii)  $\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$ ; b: i) 3mol *n*-BuLi, ii) 环氧乙烷;  
c: NaH/MeI; d: 微量 HCl/MeOH/60°C

以(S)-1,1'-二-2-萘酚[化合物(S)-1]为起始原料,用氢化钠摄氢后与甲基氯甲基醚反

应, 以 90% 的产率引入导引基团 MOM(CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 制得化合物(S)-2。采用导引的邻位金属化反应, 制得(S)-2 的双锂盐。对环氧乙烷开环, 制得化合物(S)-3, 产率 56%。(S)-3 中的羟基经碘甲烷醚化, 然后在微酸条件下脱保护基(MOM)而得化合物(S)-A, 总产率 40%。(S)-A 是一种无色棱柱状结晶, 在一个不对称单位中存在一个半独立分子, 萘环的二面角是 72°, 小于联萘二酚的相应值(82°)。甲氧基中氧原子和羟基的氢原子之间存在分子内氢键, 它提示我们生成稀土催化剂时, 中心金属能与氧原子之间生成分子内配位键。

为了研究 3,3'-位的取代效应, 我们还按文献方法合成了另外两种手性配体, 3,3'-双(三甲基硅基)-BINOL[化合物(S)-B]<sup>[21]</sup>和 3,3'-双(苯基)-BINOL[化合物(S)-C]<sup>[22]</sup>。改进文献已报道的催化剂制备方法, 将 1.5 当量(S)-A、(S)-B、(S)-C 和(S)-1 四种手性配体分别与 La(*t*-OBu)<sub>3</sub> 在二氯甲烷中进行质子解反应, 然后减压抽干, 制备得到四种碱金属游离的光学活性镧催化剂。



- 催化剂 1: R=H  
 催化剂 2: R=SiMe<sub>3</sub>  
 催化剂 3: R=Ph  
 催化剂 4: R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

所制得的催化剂可能是一种双核的二聚体结构。它们都能催化苯甲醛的硅氰化加成反应。催化剂的活性和对映选择性可通过所用溶剂的供电子或接受电子的能力进行调节, 四氢呋喃作溶剂生成外消旋产物, 二氯甲烷最有利于反应的对映选择性。一系列醛的不对称硅氰化反应都顺利地由上述四种光学活性镧催化剂催化, 反应结果列于表 1-3, 最高 ee 值达 73%<sup>[20]</sup>。

芳香醛和脂肪醛都能顺利地进行硅氰化反应, 产物具有高的产率和中等程度的对映选择性。我们发现配体的取代对醛的不对称硅氰化反应结果具有重要影响, 比较催化剂 1、2、3 和 4 的结果明显看出这点。立体位阻配体, 如 3,3'-二(三甲基硅基)-BINOL 和 3,3'-二(苯基)-BINOL 催化剂催化此反应生成 α-羟基腈的对映选择性低于简单的 BINOL。正如我们所希望的那样, 从四齿配体(S)-A 即(S)-二(甲氧乙基)-BINOL 所制备的手性催化剂 4, 催化反应所生成的产物具有 48%~73%ee, 远高于简单 BINOL 催化剂催化生成产物的相应值(23%~58%)。BINOL 的 3,3'-位被立体位阻基团取代, 对反应的对映选择性产生负效应, 这与主族元素及 d-区过渡金属催化剂情况正好相反。可能是镧系金属离子与配体的作用主要是静电作用, 它使立体因素在决定镧系金属配合物的结构和反应性能方面起着极重要的作用。由于 La<sup>3+</sup> 具有大的离子半径, 配体立体位阻增加使催化剂中的 M—O 键变长, 使不对称空间松散, 结果使不对称诱导效应降低。相反, 邻位取代基中的氧原子与镧离子配位是有益的, 能产生一个有利的立体环境, 改善不对称诱导。催化剂 4 中存在 M—O 分子内配位键已被红外光谱和 <sup>1</sup>H NMR 所证实。

表 1-3 催化剂对醛硅氰化反应对映选择性的影响

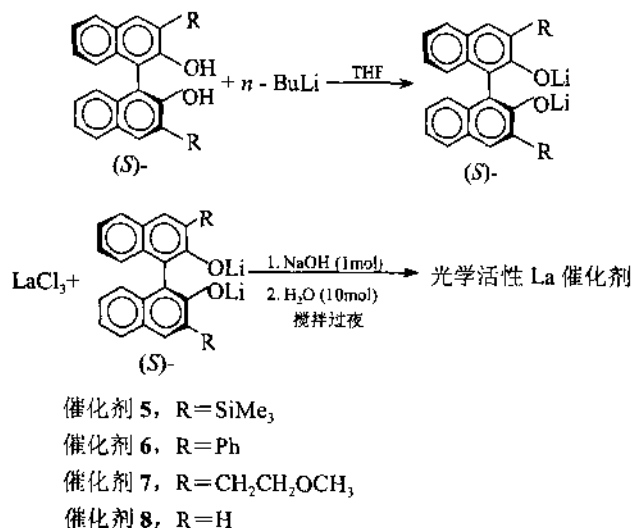
$$\text{RCHO} + \text{Me}_3\text{SiCN} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}, 10\text{h}]{\text{手性镍催化剂 (摩尔分数 10\%)}} \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \quad \text{CN} \end{array}$$

R	催化剂 <sup>①</sup>	产率/%	ee/% <sup>②</sup> (构型 <sup>③</sup> )
Ph	1	81	49 (S)
	2	86	36 (S)
	3	84	32 (S)
	4	77	71 (S)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	79	58 (S)
	2	83	40 (S)
	3	82	34 (S)
	4	80	73 (S)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	56	63 (S)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1	82	52 (S)
	2	85	27 (S)
	3	87	19 (S)
	4	80	66 (S)
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	83	23 (S)
	2	92	7 (S)
	3	85	11 (S)
	4	82	48 (S)
<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	4	76	54 (S)

①用改进的方法制备催化剂。②通过相应的 MTPA 酯的 <sup>1</sup>H NMR 测得 ee 值。③通过旋光法和与相应的文献值比较确定产物绝对构型。

因此,用手性联萘二酚或修饰过的手性联萘二酚烷氧基镍作催化剂,首次实现了三甲基硅氰对醛的对映选择性加成。发现 3,3'-位取代基明显影响对映选择性,新手性配体 3,3'-二(甲氧乙基)-BINOL 不但优于位阻取代的 BINOL,而且也优于简单的 BINOL,以极高的产率和 73%ee 生成(S)-α-羟基氰产物。

另外,我们按 Shibasaki 的方法从上述四种手性配体制备得到四种光学活性的异核双金属催化剂,镍锂催化剂((S)-LLB),如图式 1-3 所示。



图式 1-3

反应过程中水的作用可能是它与  $\text{LaCl}_3$  配位, 加速  $\text{LaCl}_3$  与联萘二酚锂或与  $\text{NaOH}$  的反应。同时某些水分子配位到光学活性镧-锂催化剂上, 从而改善镧-锂配合物的不对称环境。

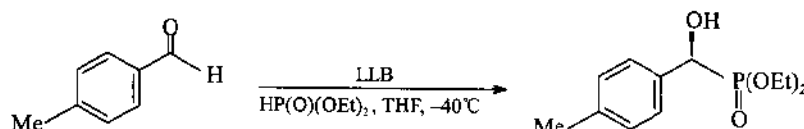
上述四种催化剂(5, 6, 7 和 8)催化 Nitroaldol 反应, 都显示出较高的催化活性, 反应结果列于表 1-4<sup>[23]</sup>。无论是芳香醛还是脂肪醛, 产物都有较高的产率。对芳香醛而言, 对硝基苯甲醛的活性较高, 对甲基苯甲醛的活性较低, 这种取代基效应符合一般的亲核加成反应规律。比较催化剂的对映选择性, 发现催化剂 7 的效果较好, 不但优于  $\text{SiMe}_3$  和苯基取代的 BINOL, 而且优于未修饰的 BINOL。3,3'-含杂原子取代基, 通过分子内配位键的形成强化了配体与中心金属之间的作用, 从而提高了反应的不对称选择性。这与我们在催化硅氰化反应中所观察到的取代基效应是一致的。

表 1-4 醛和硝基甲烷催化不对称反应

醛	催化剂	产率/%	ee/% <sup>①</sup> (构型) <sup>②</sup>
PhCHO	5	85	31(R)
	6	79	43(R)
	7	72	67(R)
	8	78(81) <sup>③</sup>	36(38) <sup>③</sup>
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	5	90	18
	6	86	32
	7	82	79
	8	84	63
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	5	78	6
	6	71	24
	7	67	62
	8	74	54
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	5	80	0
	6	83	55(R)
	7	76	82(R)
	8	(79) <sup>③</sup>	(73) <sup>③</sup>
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	6	92	64
	7	86	88
	8	(91) <sup>③</sup>	(90) <sup>③</sup>

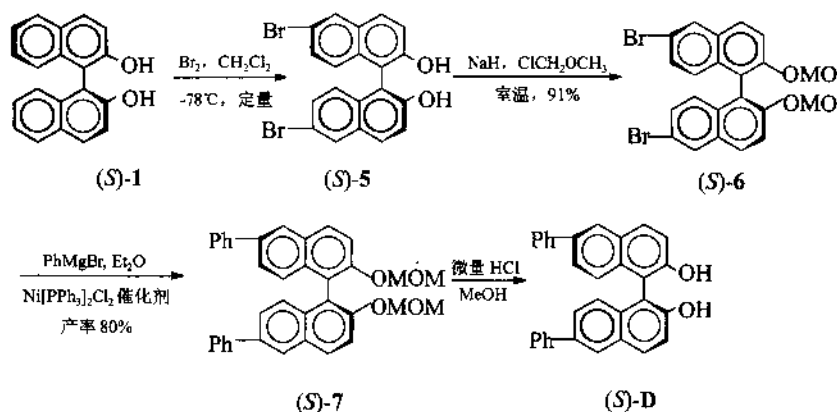
①通过相应 MTPA 酯的 <sup>1</sup>H NMR 测得 ee 值。②通过与文献中已知旋光值比较确定绝对构型。③括号中的产率和 ee 值是文献值。

光学活性的  $\alpha$ -羟基或  $\alpha$ -氨基膦酸是  $\alpha$ -羟基或  $\alpha$ -氨基碳酸的类似物, 是一类具有重要生理活性的化合物, 但其催化的不对称合成却一直是有机合成的难题。最近, S. Shibuya 小组<sup>[24]</sup>和 C. D. Spilling 小组<sup>[25]</sup>分别利用 M. Shibasaki 的烷氧基稀土催化体系实现了芳香醛的不对称氢磷酰化反应(hydrophosphonylation), 取得中等程度的对映选择性。后来 M. Shibasaki 用 (R)-LLB 催化剂, 产物的 ee 值有明显提高, 为 55%~90%<sup>[26]</sup>。

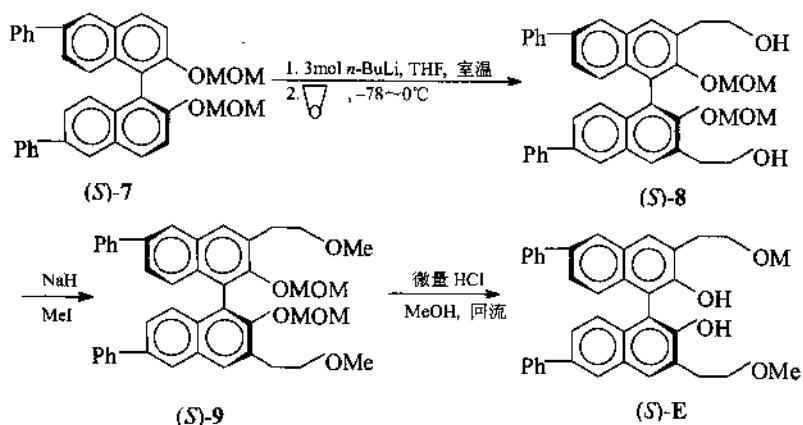


为了研究在醛的不对称磷酰化反应中手性配体的取代效应, 我们用邻位锂导向和  $\text{Ni}^{2+}$  催

化偶联反应，方便的高产率合成了另外两个新的手性多取代联萘二酚配体。一个是光学活性的(S)-6,6'-二苯基-BINOL，总产率 65%，ee 值>99%。合成路线如图式 1-4；以(S)-7 作起始



图式 1-4



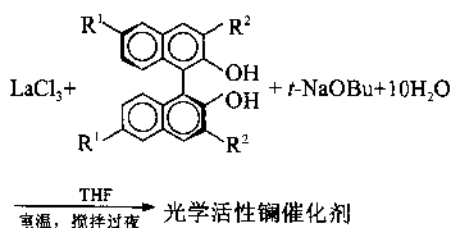
图式 1-5

原料，用类似于制备(S)-A 的合成途径，包括起始的锂化和环氧乙烷开环，经三步我们合成得到(S)-3,3'-双(2-甲氧乙基)-6,6'-二苯基-1,1'-双-2-萘酚[化合物(S)-E]，总产率较好(49.1%)。

反应如图式 1-5 所示。(S)-E 具有 99%ee，说明在全合成过程中未发生外消旋化。

光学活性镧催化剂制备按图式 1-6 进行。首先将修饰过的 BINOL 制成烷氧基锂，加到 LaCl<sub>3</sub>/THF 溶液中去，再加入叔丁醇钠和水，在室温搅拌过夜。

以苯甲醛或对甲基苯甲醛为底物，用上述 5 种光学活性镧催化剂分别催化它们的氢膦酰化反应，产物的产率都很高，说明催化剂的活性都很好。但产物的 ee 值差别十分大，催化剂 11 给出最好的对映选择性，而催化剂 13 催化结果生成外消旋产物(表 1-5)。

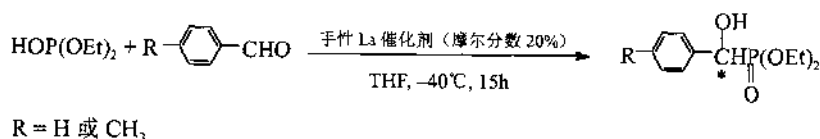


催化剂	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
9	H	H
10	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
11	Ph	H
12	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
13	H	SiMe <sub>3</sub>

图式 1-6



表 1-5 芳香醛和膦酸酯的催化不对称反应

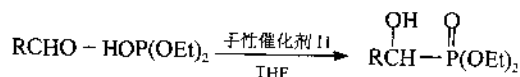


序号	醛	配体	催化剂	产率/%	ee/%
1	PhCHO	(S)-1	9	92	20(21) <sup>②</sup>
2	PhCHO	(S)-A	10	83	21
3	PhCHO	(S)-D	11	82	39
4	PhCHO	(S)-E	12	87	38
5	PhCHO	(S)-B	13	93	0
6	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(S)-1	9	93	55(58) <sup>①</sup>
7	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(S)-A	10	89	53
8	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(S)-D	11	93	69
9	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(S)-E	12	89	62
10	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	(S)-B	13	92	0

① 括号内数值为文献值。

我们发现在此反应中配体 BINOL 也存在着明显的取代基效应，但不在 3,3'-位，而在 6,6'-位，6,6'-位二苯基取代给出最好的立体选择性<sup>[27, 28]</sup>。并且 3,3'-二甲氧乙基取代 BINOL 与 6,6'-二苯基取代不存在叠加效应（见表 1-5 序号 4 和 9），一系列醛的氢膦酰化反应都证明了这一明显的取代效应（表 1-6）。非共轭脂肪醛以很好的产率生成相应的 α-羟基膦酸酯，但没有任何光学诱导（序号 7）。然而，芳香醛和共轭醛给出较好的对映选择性（35%~74% ee）。从脂肪醛得到外消旋产物，指出底物羰基和铜的有效配位及催化剂中两个萘环和底物 π 体系之间的 π-π 作用在获得高不对称诱导方面起着重大作用。苯基取代在 BINOL 的 6,6'-位，可能是通过电子效应影响催化剂 11 的 Lewis 酸性，导致最好的不对称诱导。

表 1-6 醛与亚膦酸酯的催化不对称反应



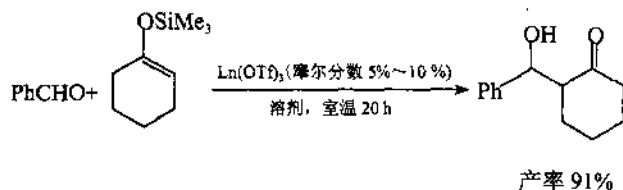
序号	醛	反应温度/℃	产率/%	ee/%
1	PhCHO	40	82	39
2	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	-40	93	69
3	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	-78	89	74
4	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	-40	95	52
5	PhCH=CHCHO	20	78	41
6	1-萘基甲醛	-40	80	35
7	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO	-40	75	0

### 1.3 强 Lewis 酸 Ln(OTf)<sub>3</sub> 催化的有机合成反应

由于镧系化合物具有硬酸的性质，以及它们对羰基氧的亲合力，所以镧系化合物是一种 Lewis 酸。由于三氟甲磺基的吸电子性，三氟甲磺酸稀土盐 Ln(OTf)<sub>3</sub> 可能是其中最强的一种 Lewis 酸。另外，按照它们的水解能和水解常数，推定它们的水解速度应是很慢的。镧系三价离子大的离子半径和特殊的配位数同样吸引化学家们。Kabayashi 等人用 Ln(OTf)<sub>3</sub> 作为

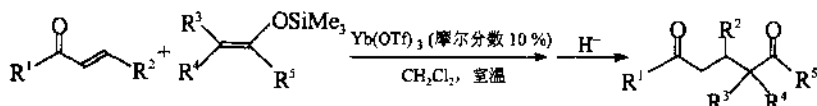
Lewis 酸催化剂已经在几个重要的 C—C 键形成反应中取得如下引人注目的成功<sup>[29]</sup>。

(1) Aldol 反应<sup>[29]</sup>

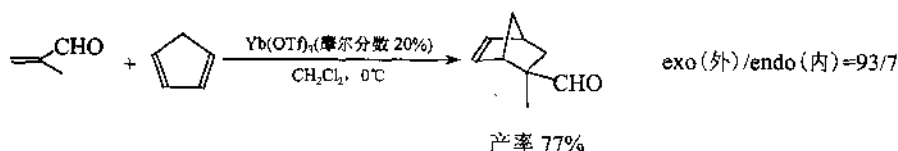


Kabayashi 发现该反应在  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}(1:4)$  混合溶剂中的结果比单独使用 THF 或  $\text{H}_2\text{O}$  作溶剂要好。比较 12 种镧系金属离子  $\text{La}^{3+}$ 、 $\text{Pr}^{3+}$ 、 $\text{Nd}^{3+}$ 、 $\text{Sm}^{3+}$ 、 $\text{Eu}^{3+}$ 、 $\text{Gd}^{3+}$ 、 $\text{Dy}^{3+}$ 、 $\text{Ho}^{3+}$ 、 $\text{Er}^{3+}$ 、 $\text{Yb}^{3+}$  和  $\text{Lu}^{3+}$  的影响, 发现  $\text{Yb}^{3+}$  的催化活性最高。在 Yb 盐的情况下, 发现亲核性较小的阴离子 (如  $\text{OTf}$  或  $\text{ClO}_4$ ) 催化反应最有效, 使用亲核性较强的阴离子 (如  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{OAc}^-$ 、 $\text{NO}_3^-$  和  $\text{SO}_4^{2-}$ ) 则反应产物的产率就比较低。因此, 带有较小亲核性的阴离子的镧盐具有较强的正电性和高的 Lewis 酸性, 能有效地催化 Aldol 反应。

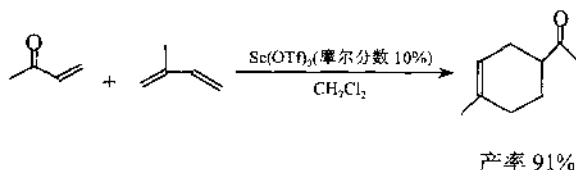
(2) Michael 和 Diels-Alder 反应<sup>[30]</sup>  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  催化烯醇硅醚和  $\alpha,\beta$ -不饱和酮的 Michael 加成反应, 以高产率生成相应的加成物。



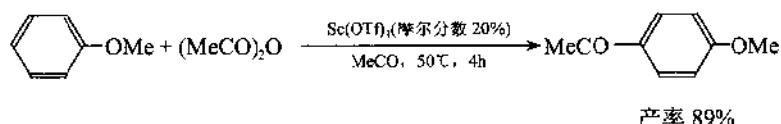
很多 Diels-Alder 反应在高温也能进行, 但对热敏感的化合物就不能按此方法进行反应。Lewis 酸催化可使反应在室温进行, 并得到满意的产率, 但常常伴随着二烯聚合的副反应, 对含羰基的亲双烯体则需要过量的催化剂。Kabayashi 发现,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  是催化含羰基亲双烯体与环戊二烯进行 Diels-Alder 反应的优良催化剂。



$\text{Sc}(\text{OTf})_3$  是比  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  更加有效的催化剂, 并且能在水相或有机相中催化此反应<sup>[31]</sup>。如在下面的反应中, 用  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  催化只得到微量的产物。



(3) Friedel-Crafts 酰化反应 众所周知, Friedel-Crafts 酰化反应是有机化学中最重要和最基础的反应之一, 但在工业过程中需要使用化学计量的  $\text{AlCl}_3$  作为 Lewis 酸, 大量以铝试剂生成的残渣形成污水, 带来严重的环境污染问题。而  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  作为 Lewis 酸能有效地催化这一反应, 不需要使用  $\text{AlCl}_3$ <sup>[32]</sup>。反应完成后催化剂  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  能从水中回收重复使用, 催化活性不下降。



$\text{Ln(OTf)}_3$  强的 Lewis 酸性和对水稳定的两大特性深深地吸引了人们, 相信在很多重要的有机反应中它们不仅可以代替传统的 Lewis 酸, 而且利用它耐水性的特点可以大大简化合成反应步骤, 从而简化工艺过程, 并有望克服严重的环境污染问题, 发展绿色化学。

众所周知, Ene 反应是有机合成中构筑碳-碳键常被采用的重要方法之一。Ene 反应可以在加热条件下或在 Lewis 酸催化下进行。Lewis 酸催化的 Ene 反应常常具有反应时间短、速度快、条件温和等特点, 因而增强了在有机合成中的实用性。用乙醛酸酯作为亲烯试剂进行的 Ene 反应生成的羟基酯, 在分子中具有多个活性官能团, 可以用来进一步合成具有重要生理活性的结构复杂的生物活性物质。由于  $\text{Ln(OTf)}_3$  有可能活化乙醛酸酯中的羰基, 因此我们设想它能促使乙醛酸酯与烯进行 Glyoxylate-Ene 反应, 幸运的是我们首次用  $\text{Ln(OTf)}_3$  催化 Ene 反应获得成功。

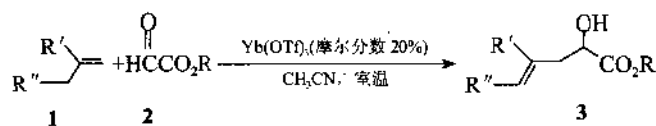
将环己烯、乙醛酸乙酯加入到  $\text{Yb(OTf)}_3$  (100%) 的乙腈溶液中, 室温搅拌 24h, 得到羟基酯的产率为 8%。尽管是化学量反应且产率低, 但却说明  $\text{Ln(OTf)}_3$  可以促进乙醛酸酯的 Glyoxylate-Ene 反应。选用活性大的 1,1'-二取代烯、甲基苯乙烯, 在催化量的  $\text{Yb(OTf)}_3$  存在下, 12h 后羟基酯的产率达 65%。不同的稀土三氟甲磺酸盐和溶剂对反应结果的影响列于表 1-7。我们发现, 所用的稀土三氟甲磺酸盐都具有较好的催化活性, 其中  $\text{Yb(OTf)}_3$  活性最高。而三氯化稀土和烷氧基稀土对反应没有催化活性。无催化剂时此反应也不能进行。在极性溶剂 (如 THF、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 中产率较高, 甚至在水相中仍有催化活性, 乙腈是最好的溶剂。催化剂  $\text{Yb(OTf)}_3$  用量增至摩尔分数 20% 时, 产率有较大的提高。反应温度对产率没有太大的影响。所以最佳反应条件为乙腈作溶剂,  $\text{Yb(OTf)}_3$  (摩尔分数 20%) 为催化剂, 室温下反应。





表 1-7 溶剂和  $\text{Ln(OTf)}_3$  对反应的影响<sup>①</sup>

序号	催化剂	溶剂	产率/%	序号	催化剂	溶剂	产率/%
1	无	$\text{CH}_3\text{CN}$	不反应 <sup>2</sup>	8	$\text{Yb(OTf)}_3$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	55
2	$\text{Yb(OTf)}_3$	甲苯	28	9	$\text{Ln(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	60
3	$\text{Yb(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	65	10	$\text{Sm(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	40
4	$\text{Yb(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	85 <sup>3</sup>	11	$\text{Dy(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	32
5	$\text{Yb(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	87 <sup>3</sup>	12	$\text{Y(OTf)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	55
6	$\text{Yb(OTf)}_3$	THF	50	13	$\text{YCl}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	不反应 <sup>2</sup>
7	$\text{Yb(OTf)}_3$	$\text{THF/H}_2\text{O}$ (4:1)	35	14	$\text{Sm(OPr)}_3$	$\text{CH}_3\text{CN}$	不反应 <sup>2</sup>

①反应在室温进行, 10~12h。②反应 48h。③ $\text{Yb(OTf)}_3$  (摩尔分数 20%), ④60℃反应,  $\text{Yb(OTf)}_3$  (摩尔分数 20%)。

在  $\text{Yb(OTf)}_3$  催化下, 各种结构 (环状结构、稠环结构、烷基烷基取代和烷基芳基取代) 的 1,1-二取代烯烃, 均能很好地进行反应, 产率良好 (见表 1-8)。酯基中的 R 基团分别为甲基、乙基、异丙基和正丁基时不影响反应产率。活性较低的 1,2-二取代烯烃和三取代烯烃不能进行反应。

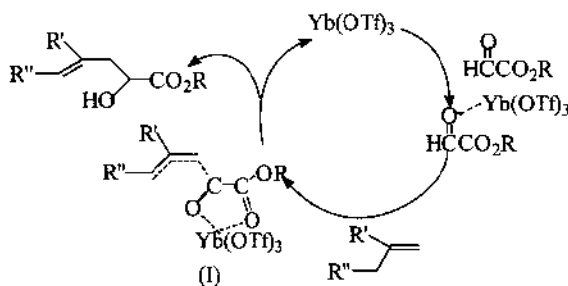
表 1-8 Yb(OTf)<sub>3</sub> 催化的乙醛酸酯与取代烯烃的反应

序号	烯烃	R	反应时间/h	产物	产率 <sup>①</sup> /%
1	$\alpha$ -甲基苯乙烯	Me	5	3a	86
2	$\alpha$ -甲基苯乙烯	Et	5	3b	85(83 <sup>③</sup> )
3	$\alpha$ -甲基苯乙烯	<i>i</i> -Pr	5	3c	85
4	$\alpha$ -甲基苯乙烯	Bu	5	3d	80
5		Et	12	3e	72
6		Et	12	3f	63
7	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$	Et	12	3g	65
8	$\alpha$ -乙基苯乙烯	Et	6	3h( <i>E/Z</i> =84/16) <sup>④</sup>	91
9		Et	20	3j(69/31) <sup>②</sup>	72
10		Me	20	3j(64/36) <sup>③</sup>	69

①分离产率。②异构体比例通过 <sup>1</sup>H NMR 测得。③回收催化剂重复使用，产率为 83%。

在催化剂 Yb(OTf)<sub>3</sub>(摩尔分数 20%)促进下，在温和的条件下乙醛酸酯能与各种烯烃很好地进行反应生成相应的 $\alpha$ -羟基酯。Yb(OTf)<sub>3</sub> 能被回收并重复使用，其活性不下降。这是用稀土化合物催化 Ene 反应的首例<sup>[33a, 33b]</sup>。

按照公认的 Ene 反应机理，Yb(OTf)<sub>3</sub> 催化的 Glyoxylate-Ene 反应的可能机理推测如图式 1-7。



图式 1-7

Yb(OTf)<sub>3</sub> 与乙醛酸酯络合，活化底物中的醛羰基，然后与二取代烯作用生成中间体 (I)，双键 $\alpha$ -位碳上的氢与醛羰基中的氧原子键合，双键的末端碳与醛羰基碳原子作用，同时 C=O 双键的键强减弱，C=C 双键发生离域，双键位移生成新的碳-碳键和氢-氧键，最终给出产物 $\alpha$ -羟基酯。Yb(OTf)<sub>3</sub> 进行新的催化循环。

二烯（如异戊二烯）和乙醛酸酯反应能导致生成两种产物，即杂原子 DA(Diels-Alder)产物和 Ene 产物。在传统的 Lewis 酸（如 TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>）存在下，反应总是导致较高度度的 Ene 反应选择性<sup>[34, 35]</sup>。到目前为止还没有催化剂能改变此反应历程，以提高 DA 反应的选择性，使 DA 产物成为主产物。然而，我们幸运地发现，Yb(OTf)<sub>3</sub> 催化剂能够改变此反应历程，异戊二烯与乙醛酸酯的反应按表 1-9 的反应式进行，不但同时得到 DA 产物和 Ene 产物，而且

两种产物的比例依赖于所使用的溶剂。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  有利于 Ene 反应选择性, 而  $\text{CH}_3\text{CN}$  导致高的 DA 选择性, 因此用  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  作催化剂, 乙醛酸酯和异戊二烯在乙腈中反应, 首次实现了 DA 高度选择性。

表 1-9 乙醛酸酯与异戊二烯的反应结果

4 +  $\text{HCCO}_2\text{R} \xrightarrow[\text{溶剂, 室温, 搅拌过夜}]{\text{Yb}(\text{OTf})_3 (20\text{mol}\%)}$  5 (DA 产物) + 6 (Ene 产物)

R	溶剂	产物比例	产率/%	R	溶剂	产物比例	产率/%
Me	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5a/6a (30/70)	69	<i>i</i> -Pr	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5c/6c (25/75)	81
Me	$\text{CH}_3\text{CN}$	5a/6a (65/35)	73	<i>i</i> -Pr	$\text{CH}_3\text{CN}$	5c/6c (69/31)	88
Me	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5b/6b (33/67)	78	<i>n</i> -Bu	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	5d/6d (31/69)	75
Me	$\text{CH}_3\text{CN}$	5b/6b (71/29)	85	<i>n</i> -Bu	$\text{CH}_3\text{CN}$	5d/6d (78/22)	87

我们用  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  和光学纯的联萘二酚衍生物在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  现场制备手性镍催化剂, 催化诱导甲基/苯基取代乙烯和乙醛酸酯进行反应, 得到手性羟基酯, 最高 ee 值达 38%<sup>[33a]</sup>。尽管 ee 值不太理想, 但却实现了光学纯稀土化合物催化的羟基酯的不对称合成。

$\text{Yb}(\text{OTf})_3$  催化的一锅法从醛合成氨基磷酸酯。 $\alpha$ -氨基磷酸是 $\alpha$ -氨基酸的类似物, 它是潜在的抗菌素、酶抑制剂和药理试剂, 而且它们还是一类具有重要生理活性的农药, 可作为杀虫剂和除草剂。 $\alpha$ -氨基磷酸酯是合成 $\alpha$ -氨基磷酸的重要前体, 因此许多 $\alpha$ -氨基磷酸酯的合成方法被人们开发出来, 其中亚磷酸酯对亚胺的亲核加成反应是人们常采用的方法, 该反应通常需在高温下(100℃)或化学过量的无机酸或碱金属烷氧基化合物存在下进行, 且产率不高。Pudovik<sup>[36]</sup>开创性的工作是用  $\text{NaOEt}$  促进此反应, Lewis 酸  $\text{SnCl}_2$ 、 $\text{SnCl}_4$  和  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  也是有效的促进剂<sup>[37]</sup>, 但产物产率不能令人满意。Zon<sup>[38]</sup>证明  $\text{ZnCl}_2$  或  $\text{MgBr}_2$  能强烈地促进该反应以高产率得到反应产物, 但不能用于从醛开始的一锅法, 因为胺和醛生成亚胺过程中生成的水能使促进剂 Lewis 酸分解或失活。另外许多亚胺会吸潮, 高温下不稳定。因此寻找一种既能活化亚胺又对水稳定的催化剂以方便快捷的一锅法合成 $\alpha$ -氨基磷酸酯是十分必要的。

最近文献报道  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  和  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  能有效地活化亚胺<sup>[39~42]</sup>, 而且它们在水中是稳定的, 反应完成后可从水中回收并重复使用。我们发现  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  的确是一种好的催化剂, 将亚胺(由苯甲醛和苄胺制得)、亚磷酸二乙酯和  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (摩尔分数 10%)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中于室温搅拌 5h, 以优异的产率(93%)得到相应的 $\alpha$ -氨基磷酸酯。催化剂、溶剂对反应的影响见表 1-10。

从表 1-10 中可以看出, 没有催化剂  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  时只得到微量产物。用摩尔分数 120% 的  $\text{SnCl}_4$  促进此反应, 产物的产率达 68%, 但用摩尔分数 10% 的  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  作催化剂, 产率即提高到 89%。说明  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  活化亚胺的能力比其他 Lewis 酸强得多, 而且重复使用时活性不下降。比较三种镧系金属离子, 发现  $\text{Yb}^{3+}$  活性最高,  $\text{La}^{3+}$  活性最低。溶剂影响产率, 所试验的四种溶剂中,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  最好, 甲苯最差, 这些结果与  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  在它们中的溶解度大小一致。脱水剂 4A 分子筛和无水硫酸镁对反应产率的影响不大。但如果不加脱水剂, 将苯甲醛、苄胺和  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  混合在一起反应则得到 $\alpha$ -羟基磷酸酯, 检查不到 $\alpha$ -氨基磷酸酯的生成。

表 1-10 催化剂和溶剂对亚磷酸酯与亚胺反应的影响

$$\text{PhCHO} + \text{PhCH}_2\text{NH}_2 + \text{HOP}(\text{OEt})_2 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{MgSO}_4, \text{室温}} \text{PhCHNHCH}_2\text{Ph} + \text{O}=\text{P}(\text{OEt})_2$$

序号	溶剂	催化剂	活化剂	产率/% <sup>①</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	无	MgSO <sub>4</sub>	微量
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	La(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	34
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Sm(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	56
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	89
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Yb(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	87
6	THF	Yb(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	67
7	CH <sub>3</sub> CN	Yb(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	71
8	甲苯	Yb(OTf) <sub>3</sub>	MgSO <sub>4</sub>	30
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SnCl <sub>4</sub> <sup>②</sup>	MgSO <sub>4</sub>	21
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	SnCl <sub>4</sub> <sup>②</sup>	MgSO <sub>4</sub>	68

①SnCl<sub>4</sub>, 摩尔分数 100%。②SnCl<sub>4</sub>, 摩尔分数 120%。③分离产率。

接着尝试一锅法反应也获得成功。一系列的醛、胺和亚磷酸二乙酯在 Yb(OTf)<sub>3</sub> (摩尔分数 10%) 催化下, 在二氯甲烷中反应其结果列于表 1-11。在所有情况下, 三组分反应能很好地进行, 生成相应的 α-氨基磷酸酯<sup>[43]</sup>。在反应过程中未检测到醛和亚磷酸酯的加成产物羟基磷酸酯。芳香醛、杂芳醛的反应速度快, 产率优良。脂肪醛给出中等产率的氨基磷酸酯, 而反应速度相对较慢。这与芳香醛反应速度快, 脂肪醛的活性较低是一致的。Yb(OTf)<sub>3</sub> 回收重复使用活性不下降。

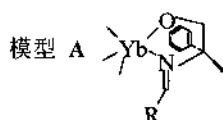
表 1-11 Yb(OTf)<sub>3</sub> 催化从醛一锅法合成 α-氨基磷酸酯
$$\text{RCHO} + \text{R}'\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{HOP}(\text{OEt})_2 \xrightarrow[\text{MgSO}_4, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{室温}]{\text{Yb(OTf)}_3 \text{ (摩尔分数 10\%)}} \text{RCHP}(\text{O})(\text{OEt})_2\text{NHCH}_2\text{R}'$$

序号	醛	胺	产率/% <sup>①</sup>
1	苯甲醛	苯胺	89
2	对甲氧基苯甲醛	苯胺	92
3	对甲基苯甲醛	苯胺	88
4	对硝基苯甲醛	苯胺	93
5	2-糠醛	苯胺	85
6	环己烷甲醛	正丙胺	71
7	苯甲醛	苯胺	65
8	苯甲醛	苯胺	89
9	反式-肉桂醛	苯胺	79
10	壬醛	苯胺	62

①分离产率。

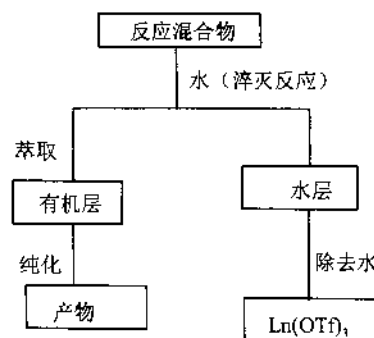
我们将此反应进一步扩展到不对称反应, 选择手性胺(S)-1-苯基-2-甲氧基乙胺(8a)、(S)-α-甲基苄胺(8b)和(S)-1-甲氧基-3-甲基-2-丁胺(8c)为手性辅助体, 产物的反应立体选择性 de 值由相应产物的 <sup>31</sup>P NMR 确定, 结果列于表 1-12。

手性辅助体 8a 给出最好的立体选择性, 8b 却产生几乎消旋的产物。造成这一结果的原因, 我们认为可能是手性辅助体 8a 产生的亚胺能与 Yb(OTf)<sub>3</sub> 螯合, 形成刚性较强的中间过渡态 A, 它有利于反应立体选择性 (de), 故取得了中等程度的非对映选择性。而 8b 产生的亚胺却不能形成螯合的中间过渡态 A, 导致产物的 de 值很低。



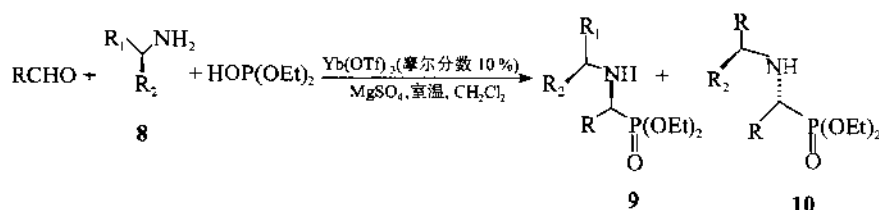
$\text{Yb}(\text{OTf})_3$  不但能活化醛羰基, 而且能活化通常不易被活化的亚胺, 使我们上述两个反应获得成功。它的另一个重要特点是反应结束后, 用水淬灭反应, 它留在水相中, 将水蒸干几乎定量回收(图式 1-8), 再使用时催化活性不下降, 所以它是一种有希望用来解决传统 Lewis 酸造成环境污染问题的环境友好催化剂。

值得指出的是, 用  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  催化成功的 Ene 反应和亚磷酸酯与亚胺的加成反应都是原子经济性反应, 在这两个反应中原子的选择性达到了 100%。一锅法的唯一副产物是水, 催化剂又能回收再用。所以这两个反应是环境友好的反应, 符合当今绿色化学的时代潮流, 具有很大的应用潜力。



图式 1-8 催化剂的回收

表 1-12  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  催化一锅法合成光学活性  $\alpha$ -氨基磷酸酯

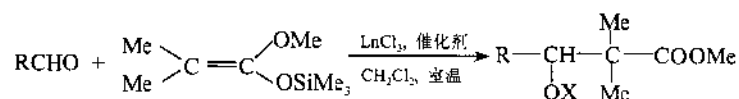


序号	R	R'NH <sub>2</sub>	异构体 9 与 10 的比例 <sup>①</sup>	de/%	产率/% <sup>②</sup>
1	Ph	(S)-1-苯基-2-甲氧基乙胺 8a	78 : 22	56	95
2	Ph	8b	64 : 36	28	92
3	Ph	(S)-1-甲氧基-3-甲基-2-丁胺(8c)	75 : 25	50	82
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	8a	78 : 22	56	91
5	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	8b	57 : 43	14	88
6	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	8c	74 : 26	48	81

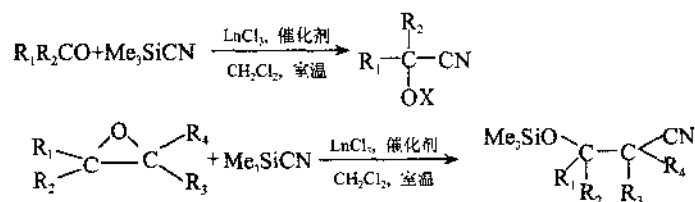
①异构体比例通过 <sup>31</sup>P NMR 测量。②分离产率。

## 1.4 Lewis 酸 $\text{LnCl}_3$ 、 $\text{Cp}_2\text{YCl}$ 催化的有机合成反应

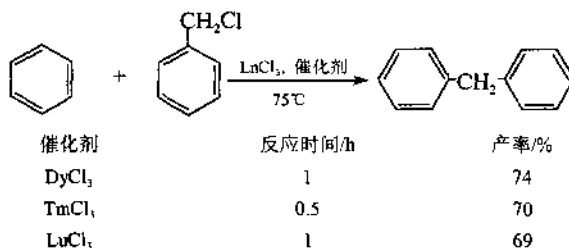
$\text{LnCl}_3$  是一种酸性比  $\text{Ln}(\text{OTf})_3$  弱的 Lewis 酸, 它价廉易得, 所以 80 年代初有机化学家就注意到  $\text{LnCl}_3$  作为 Lewis 酸在有机合成中的应用。1986 年著名法国化学家 H. B. Kagan 对此作了综述<sup>[5]</sup>。文献中曾报道用手性  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  诱导醛和三甲基硅氧基二烯醚的环缩合<sup>[44]</sup>, 最终产物的 ee 值达 38%。用  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  诱导羰基亲二烯体的 Diels-Alder 反应, 生成二氢吡喃, 发现稀土手性催化剂的立体选择性优于手性铝催化剂<sup>[45]</sup>。Kagan 发现  $\text{LnCl}_3$  作为 Lewis 酸能在温和条件下有效地催化 Aldol 加成反应、硅氰化反应和环氧乙烷的开环反应<sup>[46]</sup>。



$\text{R}=\text{Ph}, n\text{-C}_4\text{H}_9$ ;  $\text{Ln}=\text{La}, \text{Ce}, \text{Sm}$ ;  $\text{X}=\text{Me}, \text{Si}, \text{H}$

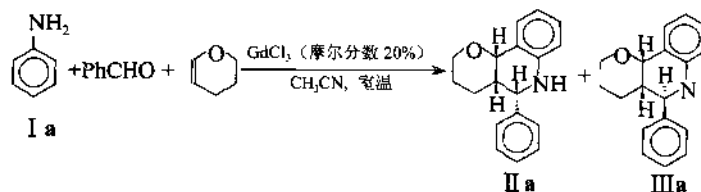


Fujiwara 发现  $LnCl_3$  能代替传统的  $AlCl_3$  催化 Friedel-Crafts 反应, 反应结束后  $LnCl_3$  能回收再用<sup>[47]</sup>。  $AlCl_3$  不仅不能回收, 而且产生的污水还带来环境问题。在苯和苄卤的反应中, 所有的稀土氯化物都有催化活性, 其中  $DyCl_3$ 、 $TmCl_3$  和  $LuCl_3$  催化活性最高。反应结束后, 分出有机产物, 回收  $DyCl_3$ 。  $DyCl_3$  重复使用三次能保持活性。



四氢喹啉衍生物是一类重要的天然产物, 在很多方面具有生物活性; 另外, 吡喃喹啉衍生物是一种潜在的药品。因而发展出很多合成方法来合成这一类化合物。当然最有效的方法是亚胺与亲核烯之间的氮杂-Diels-Alder 反应, 已发现  $BF_3 \cdot OEt_2$ 、 $Co_2(CO)_8$ 、 $Ni(CO)_4$  和  $InCl_3$  等是有效的 Lewis 酸催化剂, 但所有的方法必须以亚胺为起始原料。众所周知, 亚胺易吸潮, 在高温下不稳定和纯化困难, 所以发展一个简单而有效的合成方法就成为有机化学家新的奋斗目标。三氯化稀土是一种简单、便宜和易得的 Lewis 酸, 它的酸性比  $Ln(OTf)_3$  弱。首先我

表 1-13 三氯化稀土和溶剂对苯甲醛、苯胺和 3,4-二氢-2H-吡喃反应的影响



序号	溶剂	催化剂 <sup>1)</sup>	活化剂	产率/% <sup>2)</sup>
1	$CH_3CN$	无	$MgSO_4$	不反应
2	$CH_3CN$	$LaCl_3$	$MgSO_4$	35
3	$CH_3CN$	$SmCl_3$	$MgSO_4$	20
4	$CH_3CN$	$CeCl_3$	$MgSO_4$	25
5	$CH_3CN$	$NdCl_3$	$MgSO_4$	38
6	$CH_3CN$	$YbCl_3$	$MgSO_4$	69
7	$CH_3CN$	$GdCl_3$	$MgSO_4$	86
8	$CH_3CN$	$GdCl_3$	4AMS	84
9	甲苯	$GdCl_3$	$MgSO_4$	微量
10	正己烷	$GdCl_3$	$MgSO_4$	不反应
11	THF	$GdCl_3$	$MgSO_4$	22
12	$CH_2Cl_2$	$GdCl_3$	$MgSO_4$	40
13	$Et_2O$	$GdCl_3$	$MgSO_4$	37

①  $LnCl_3$  的用量为 20% 摩尔分数。② 分离产率。



们将苄基苯基亚胺(Benzylideneaniline)和 3,4-二氢-2H-吡喃在催化量的  $\text{GdCl}_3$  存在下,以乙腈作溶剂在室温反应。反应进行得极为顺利,以 88%的产率生成相应的吡喃[3,2-C]喹啉。所得产物含有顺式、反式两种异构体,比例为 34:66(*cis/trans*),这正是我们所期望的结果,证明  $\text{GdCl}_3$  是催化亚氨 Diels-Alder 反应的有效催化剂<sup>[48]</sup>。我们进一步用  $\text{GdCl}_3$  作催化剂,一锅法合成吡喃-喹啉获得成功。用  $\text{GdCl}_3$  催化苯甲醛、苯胺和 3,4-二氢吡喃在 4A 分子筛或  $\text{MgSO}_4$  存在下一锅法反应,在温和条件下就能高产率合成得到吡喃[3,2-C]喹啉。其结果见表 1-13。在所试验的六种  $\text{LnCl}_3$  中,  $\text{GdCl}_3$  的酸性正适合该反应,所以它的活性最高。乙腈是最好的溶剂;在己烷中不反应,这与它们的极性有关。4A 分子筛与  $\text{MgSO}_4$  的效果相当。

在  $\text{GdCl}_3$  催化下,一系列胺都能和苯甲醛、二氢吡喃一锅法生成相应的吡喃喹啉。它是顺式、反式两种异构体的混合物,通过柱层析可以将两种异构体分开。在所有情况下,反应都能顺利进行,反应条件温和,操作简便,反应速度快,是合成吡喃喹啉的一个简便新方法。反应结果列于表 1-14。根据 II a 和 III a 的偶合常数指定了它们的结构,这一指定得到它们  $^1\text{H}$ -COSY 谱的进一步确认。值得指出的 *m*-氯代苯胺、3,4-二氯代苯胺和醛以及二氢吡喃一锅法反应生成的产物,由于氯的取代位置不同而应得到四种异构体。层析后只能分离到氯取代在不同位置上的异构体。用  $^1\text{H}$  NMR 鉴定顺式、反式异构体。

表 1-14  $\text{GdCl}_3$  催化从醛一锅法合成吡喃[3,2-C]喹啉<sup>①</sup>

序号	芳胺	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	反应时间/min	产物比例 <sup>②</sup> (II/III)	总产率/%
1	I a	H	H	H	30	33 : 67	86
2	I b	H	H	Cl	45	42 : 58	70
3	I c	H	Cl	H	30	47 : 53	75
4	I d	H	H	CH <sub>3</sub>	45	39 : 61	80
5	I e	H	H	OH	90	35 : 65	60
6	I f	H	OCH <sub>3</sub>	H	30	23 : 77	81
7	I g	Cl	H	H	45	—	78
8	I h	Cl	Cl	H	45	—	68

①摩尔分数为 20%  $\text{GdCl}_3$  用作催化剂。②柱层析分离结果。

进一步研究用二氢呋喃代替二氢吡喃作为亲核性的烯烃,与醛、苯胺在  $\text{GdCl}_3$  催化下在乙腈中、室温下一锅法反应。反应进行顺利,以高产率生成呋喃[3,2-C]喹啉 V 和 VI 顺式、反式异构体混合物,在胺为 IV a 时,产物 V a 和 VI a 的比例为 35:65,总产率为 88%。结果列于表 1-15。所有产物顺反式异构体的结构都经  $^1\text{H}$  NMR 鉴定,其中 VI b 和 III h 还得到 X 衍射单晶结构分析的确证。以上结果表明,二氢呋喃具有二氢吡喃相似的反应性能。

在研究二茂氯化钪  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  (Cp 为环戊二烯基)与亲电试剂的反应中,我们发现了新奇的  $\text{Cp-Y}$   $\pi$  键断裂反应,同时也偶然发现  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  和  $\text{YCl}_3$  也是一种优良的 Lewis 酸催化剂,像传

表 1-15  $\text{GdCl}_3$  催化醛-酮法合成咪唑[3,2-*c*]喹啉<sup>①</sup>

序号	芳胺	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	反应时间/min	产物比例(V/VI) <sup>②</sup>	总产率/%
1	IVa	H	H	30	35 : 65	88
2	IVb	H	OCH <sub>3</sub>	30	45 : 55	80
3	IVc	CH <sub>3</sub>	H	30	25 : 75	74
4	IVd	OH	H	60	48 : 52	67
5	IVe	H	Cl	30	38 : 62	68
6	IVf	H	NO <sub>2</sub>	120	40 : 60 <sup>③</sup>	61

①摩尔分数为 20% 的  $\text{GdCl}_3$  作催化剂。②柱层析分析结果。③<sup>1</sup>H NMR 测定结果。

统的 Lewis 酸一样也能催化四氢呋喃酰化开环<sup>[49]</sup>。我们将等摩尔  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  与  $\text{RCOCl}$  在 THF 中于室温反应，结果分离到两种产物——1,5-二酰基环戊二烯和氯代正丁酯，反应结果见表 1-16。

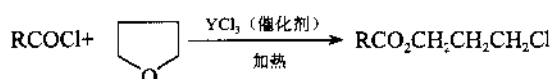
表 1-16  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  与酰氯在 THF 中的反应结果<sup>①</sup>

酰氯 $\text{RCOCl}$ 中的 R	反应时间/h	1,5-二酰基环戊二烯产率/% <sup>②</sup>	4-氯代正丁酯产率/% <sup>②</sup>
$\text{C}_6\text{H}_5$	11	62	30
<i>p</i> - $\text{ClC}_6\text{H}_4$	25	78	10
<i>o</i> - $\text{BrC}_6\text{H}_4$	15	15	63
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}$	21	16	64
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	7	32	40
$\text{CH}_3$	7	34	52
$\text{C}_2\text{H}_5$	7	47	45

①反应条件： $\text{Cp}_2\text{YCl}/\text{RCOCl}=1:1$ ，室温，THF 为溶剂。②分离产率，按  $\text{RCOCl}$  计算。

显然，4-氯代丁酯的生成说明在反应过程中同时发生了 THF 酰化开环，现场生成的  $\text{YCl}_3$  催化了这一酰化开环反应<sup>[50]</sup>。为了验证这一设想，一方面我们用 DME（二甲氧基乙烷）代替 THF 作溶剂，的确只生成一种产物 1,5-二芳酰基环戊二烯<sup>[50]</sup>。另一方面，我们用  $\text{YCl}_3$  催化 THF 酰化开环反应，也得到很好结果。反应结果见表 1-17。

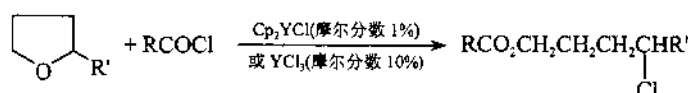
结果表明， $\text{YCl}_3$  是 THF 酰化开环的优良催化剂。但当 R 是芳基时，反应在室温进行很慢，需要加热到  $65^\circ\text{C}$ ，这不同于表 1-16 的结果，可能是现场生成的  $\text{YCl}_3$  具有比较高的催化活性。 $\text{Cp}_2\text{YCl}$  本身也可能是一种活性高于  $\text{YCl}_3$  的催化剂。

表 1-17  $\text{YCl}_3$  催化 THF 的酰化开环反应<sup>①</sup>

酰氯(RCOCl)中的 R	反应温度/℃	反应时间/h	产率/% <sup>②</sup>
$\text{C}_6\text{H}_5$	65	18	99
$p\text{-ClC}_6\text{H}_4$	65	49	85
$o\text{-BrC}_6\text{H}_4$	65	10	89
$\text{CH}_3$	室温	24	86
$\text{C}_2\text{H}_5$	室温	24	82


① $\text{YCl}_3$  用量为摩尔分数 10%；THF 本身亦作为溶剂。②分离产率，按酰氯计算。

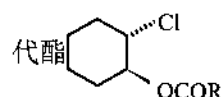
五原子环醚或 2-位取代五原子环醚在氯化稀土或二茂稀土氯化物催化下都能发生酰化开环，并且具有高度区域选择性，在 2-位 C—O 之间断裂，生成二级氯化酯<sup>[51]</sup>。但二氧六环、乙醚和二甲氧基乙烷不发生类似反应。重稀土氯化物的催化活性高于轻稀土。 $\text{Cp}_2\text{YCl}$  的活性比  $\text{YCl}_3$  高 10 倍以上。断裂反应在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中很好地进行，但在  $\text{CH}_3\text{CN}$  中不发生反应。结果见表 1-18。

表 1-18 稀土化合物催化环醚高区域选择性酰化开环反应<sup>①</sup>

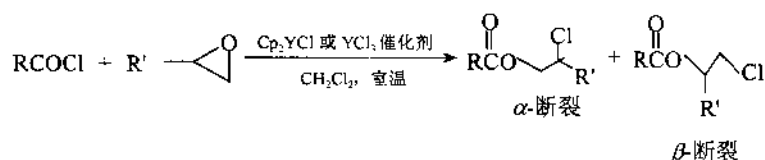
序号	RCOCl	R'	催化剂	反应温度/℃	反应时间/h	产率/% <sup>②</sup>
1	$\text{PhCOCl}$	H	$\text{YCl}_3$	65	18	99
2	$\text{PhCOCl}$	H	$\text{LaCl}_3$	65	25	15
3	$\text{PhCOCl}$	H	$\text{Cp}_2\text{YCl}^{\text{③}}$	65	16	98
4	$\text{CH}_3\text{COCl}$	$\text{CH}_3$	$\text{YCl}_3$	25	24	88
5	$\text{PhCOCl}$	$\text{CH}_3$	$\text{YCl}_3$	65	24	98
6	$\text{CH}_3\text{COCl}$	$\text{CH}_3\text{OCH}_2$	$\text{YCl}_3$	25	24	30
7	$\text{PhCOCl}$	$\text{CH}_3\text{OCH}_2$	$\text{YCl}_3$	25	24	85
8	$\text{CH}_3\text{COCl}$	$\text{AcOCH}_2$	$\text{YCl}_3$	25	24	69
9	$\text{PhCOCl}$	$\text{AcOCH}_2$	$\text{YCl}_3$	25	24	100

① $\text{LnCl}_3$  用量为 10% 摩尔分数。②分离率。③1% 的摩尔分数。

$\text{Cp}_2\text{YCl}$  和  $\text{YCl}_3$  同样是环氧化合物区域选择性酰化开环的有效催化剂。环氧化合物和酰氯在温和条件下，在催化量  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  或  $\text{YCl}_3$  存在下反应，高产率、高区域选择性生成氯化酯<sup>[52]</sup>。环氧上的取代基明显影响断裂方式，苯基环氧有利于  $\alpha$ -断裂，而烷基环氧有利于  $\beta$ -断裂，氯亚甲基环氧只生成  $\beta$ -断裂产物，环己基环氧  高立体选择性断裂，导致只生成反式氯化酯

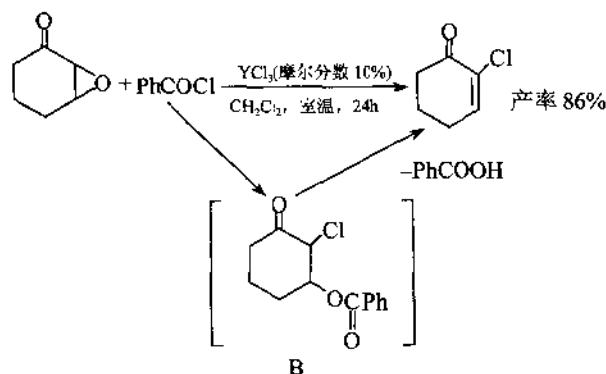


。 $\text{Cp}_2\text{YCl}$  与  $\text{YCl}_3$  的催化行为相似，但  $\text{YCl}_3$  的催化活性较  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  低。

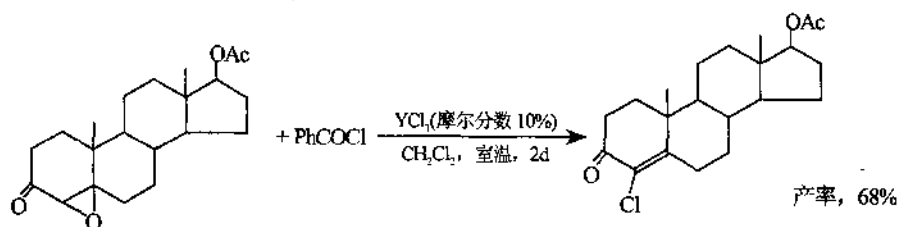


有趣的是  $\alpha,\beta$ -环己酮环氧在  $\text{YCl}_3$  催化下与苯氯反应，生成的不是所期待的通常酰化断裂

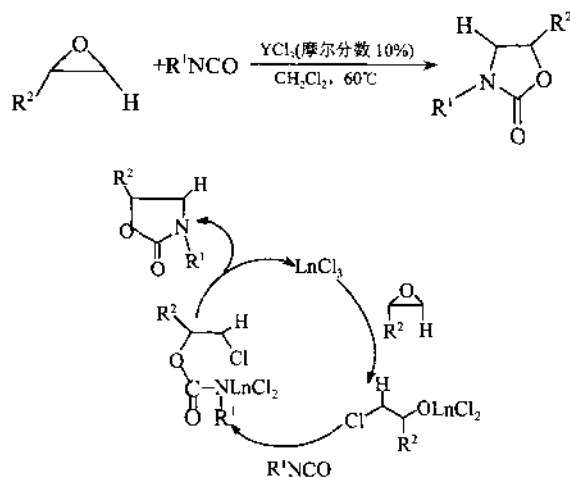
产物, 而是 2-氯- $\alpha,\beta$ -环己烯酮。我们认为反应首先还是生成酰化断裂产物(中间体 B), 然后发生消除反应, 导致生成氯代烯酮:



如果在 $\alpha$ -位上有甲基取代, 消除反应得到抑制, 就得到正常的酰化断裂产物。在甾体化合物中, 消除反应同样进行, 得到与此类似的消除产物, 说明该消除反应具有一定的普遍性。该反应也许可以为合成 $\alpha$ -氯代- $\alpha,\beta$ -烯酮提供一种方便的新方法。



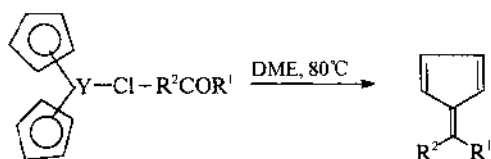
噁唑烷酮在药物和高聚物材料中有广泛的应用, 因而需要发展一种方便的合成方法。我们用稀土氯化物催化环氧乙烷与异氰酸酯进行环加成, 能方便、高产率地得到噁唑烷酮。随着取代基  $R^1$ 、 $R^2$  的不同, 产物的产率为 92%~99%。可能的反应机制如图式 1-9 所示。



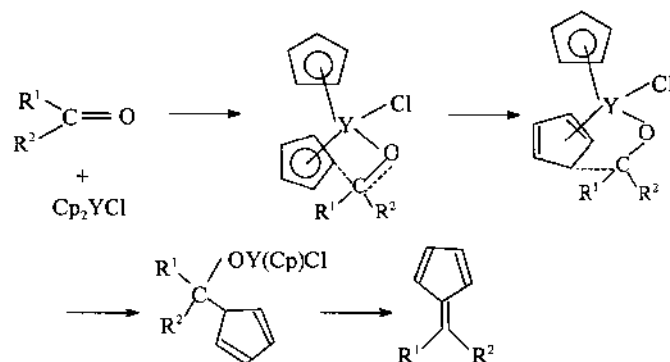
图式 1-9 环氧与异氰酸酯加成反应的可能催化循环途径

在金属有机化学中, 环戊二烯基一般是作为稳定化配体的。但是当我们把  $Cp_2YCl$  与亲电试剂醛或酮反应时, 首次发现  $Cp-Ln$   $\pi$ 键发生断裂反应, 以高的产率生成富烯衍生物。由于反应在中性和温和条件下进行, 且产率极高, Smith 认为这是高产率合成富烯的简便新方

法<sup>[55]</sup>。例如 6-位单取代富烯用传统的化学方法是不容易合成的<sup>[56]</sup>，用我们的方法产率高达 60%~70%。



反应的途径是经过连续的配位，亲电进攻和消除反应(图式 1-10)。

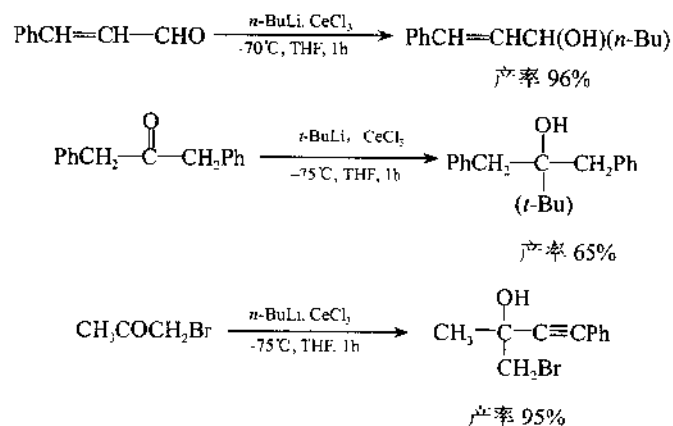


图式 1-10 从  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  生成富烯的途径

### 1.5 稀土烷基化试剂对(醛)羰基和亚氨基的高选择性加成反应

Ce 元素是发现最早、储量最丰富的稀土元素。在有机合成中很早就利用它的氧化性氧化一些有机分子。近年发现，有机铈具有弱的 Lewis 碱性和强的 Lewis 酸性，它在有机合成中的应用得到迅速发展。加之 Ce 试剂的起始原料比其他稀土元素便宜，实际应用前景大，对它的研究远比其他镧系盐要多。

Imamoto 等<sup>[57]</sup>将锂试剂与  $\text{CeCl}_3$  等摩尔比反应，得到的混合物体系被证明是某种铈试剂“ $\text{RCeCl}_2$ ”；再与各种羰基化合物反应，发现其反应性和反应结果与锂试剂相比有很大不同，体系“ $\text{RCeCl}_2$ ”碱性极低，它可以和易于发生烯醇化的酮进行加成反应。“ $\text{RCeCl}_2$ ”与不饱和羰基化合物反应具有很高的加成选择性(图式 1-11)。

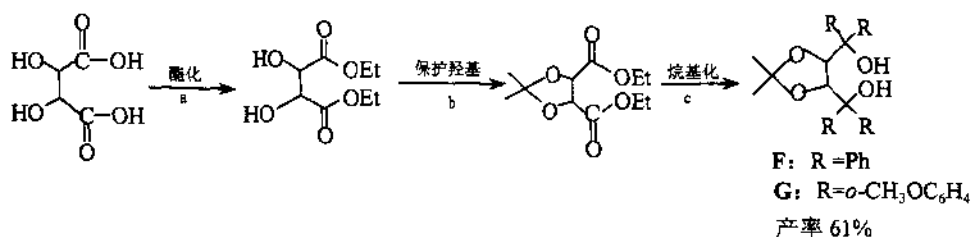


图式 1-11 “ $\text{RCeCl}_2$ ”与醛及酮的反应

$\text{RLi-CeCl}_3$  体系已在某些天然产物的全合成中得到应用<sup>[58]</sup>。最近 Imamoto 比较深入地研究了  $\text{RMgCl-CeCl}_3$  体系与羰基化合物的加成反应, 发现此体系能抑制单独使用  $\text{RMgCl}$  时出现的许多副反应, 能有效地制备通常格氏试剂难以得到的叔醇。反应温度比  $\text{RLi-CeCl}_3$  体系要温和。

光学纯高烯丙醇是一种可进行多种转化的合成中间体, 两个官能团可以在相当大的范围内进行转化, 生成相同手性的其他化合物。烯丙基金属有机试剂与醛的加成是合成高烯丙醇的常用方法之一。含手性配体的烯丙基钛、烯丙基锌试剂已广泛用于对羰基化合物的对映选择性加成反应, 并取得了较高的立体选择性。但这些金属有机试剂与羰基化合物的加成过程中存在着烯醇化和还原的竞争反应。非手性的稀土试剂与羰基加成时几乎不存在这些副反应, 因而我们设想在手性配体存在下用烯丙基稀土试剂与醛加成来合成光学活性高烯丙醇。

首先我们参照文献[60, 61]方法合成了手性配体 TDOL( $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha'$ -四芳基-二氧杂环戊烷-4,5-二甲醇(图式 1-12)。然后制备手性烯丙基稀土有机试剂。通过光学纯手性配体 (*R*)-BINOL[化合物(*R*)-1]、(*R*)-3,3'-二甲基 BINO[化合物(*R*)-H]、(+)- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -四苯基-二氧杂环戊烷-4,5-二甲醇(F)和合成的新手性配体 (+)- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -四(*o*-甲氧基苯基)-二氧杂环戊烷-4,5-二甲醇与烯丙基稀土化合物作用。控制烯丙基氯化镁与手性二醇的比例为 2.8:1 是重要的, 以保证烯丙基格氏试剂反应完全, 因为过剩的格氏试剂将与醛反应生成消旋的高烯丙醇。



图式 1-12 手性配体 F 和 G 的合成

反应条件: a. 乙醇/苯,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (98%); b. 丙酮/原甲酸三乙酯; c.  $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{MgBr/THF}$

研究了多种醛与手性烯丙基稀土试剂在不同条件下的对映选择性加成反应, 结果列于表 1-19。

从表 1-19 中可以看出, 在所使用的溶剂中, 乙醚是最好的溶剂, 明显优于 THF。因为稀土离子具有很强的亲氧性和不寻常的大配位环境, 使得反应过渡态中含有溶剂分子, 溶剂分子与配位体之间存在立体作用, 不同溶剂分子产生不同的立体效应, 影响金属离子周围的手性环境, 导致产物的 ee 值不同, 而表现出明显的溶剂效应。醛的加料速度越慢, 越有利于对映选择性的提高。对所使用的稀土无机盐阴离子来说, 氯离子优于三氟甲磺酸根离子。镧系元素中前期元素铈给出较高 ee 值, 而后期元素镱给出的 ee 值较低。这与文献报道过的在 Nitroaldol 反应中三氯化镧优于三氯化镱的结果相一致。联萘二酚和 3,3'-二甲基联萘二酚都给出消旋产物。相反, 手性二醇 F 和 G 给出中等 ee 值和高产率。而且 G 的立体诱导效果要比 F 好, 这可能由于 G 中苯基上甲氧基中的氧原子与中心稀土离子配位, 有利于加强中心金属离子周围的不对称立体环境, 从而提高了对映选择性。从芳香醛能以中等光学产率生成仲醇, 但从脂肪醛只得到消旋产物。

表 1-19 手性烯丙基试剂对醛的不对称烯丙基化反应

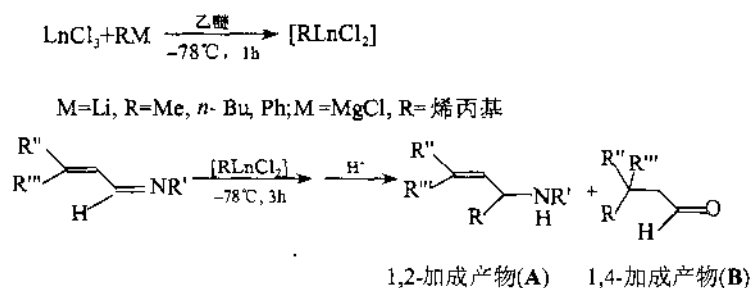
$$\text{RCHO} \xrightarrow{\text{LnX}_3 + \text{ClMg} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_2 \text{CHCH}_3 \end{array} + \text{手性配体}} \begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2 \end{array}$$

序号	R(RCHO)	LnX <sub>3</sub>	反应温度/℃	配体	溶剂	产率 <sup>①</sup> /(%)	ee/ % (构型) <sup>②/③</sup>
1	Ph	Yb(OTf) <sub>3</sub>	-100	F	THF	75	12(R)
2	Ph	YbCl <sub>3</sub>	-100	F	THF	68	19(R)
3	Ph	CeCl <sub>3</sub> <sup>④</sup>	-78	G	乙醚	74	38(R)
4	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-78	G	THF	65	24(R)
5	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-100	F	THF	56	31(R)
6	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-100	F	乙醚	68	37(R)
7	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-100	G	乙醚	67	44(R)
8	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-100	G	乙醚	71	54(R) <sup>⑤</sup>
9	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-100	B	乙醚	56	0
10	Ph	CeCl <sub>3</sub>	-100	A	乙醚	69	0
11	对硝基苯基	CeCl <sub>3</sub>	-100	G	乙醚	86	45(R) <sup>⑥</sup>
12	1-萘基	CeCl <sub>3</sub>	-100	G	乙醚	78	35(R) <sup>⑦</sup>
13	环己基	CeCl <sub>3</sub>	-100	G	乙醚	65	0

①按醛计算产率。②通过比较旋光值确定光学产率和绝对构型(见文献[63])。③苯甲醛的加料时间为0.5h。④将CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O在130~140℃/133.322Pa下加热2h制得CeCl<sub>3</sub>。⑤加料时间3h,光学纯(R)-苯基-3-丁烯-1-醇的旋光值为[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+48.7(c, 6.92, 苯)<sup>63</sup>。⑥光学纯的(R)-1-4-硝基苯-3-丁烯-1-醇的旋光值[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+25.9(c, 5.1 苯)<sup>64</sup>。⑦光学纯的 R-1-萘基-3-丁烯-1-醇的旋光值[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+86.6(c, 9.6, 苯)<sup>64</sup>。

有机金属试剂对醛亚胺和酮亚胺的加成是合成二级胺和三级胺最直接的方法之一。然而由于两个方面的原因,产率常常不尽如人意,一是亚胺碳的亲电性较差;二是存在着竞争性的摄氢反应。对 N-烷基-α,β-不饱和亚胺来说,除产率偏低外,还存在着区域选择性差的问题。如与锂试剂、镁试剂主要进行 1,4-加成反应,得到羰基化合物,而不是胺类化合物<sup>[65]</sup>。需加 Me<sub>3</sub>SiCl、Me<sub>3</sub>SiOTf 等 Lewis 酸活化剂来改进亚胺的亲电加成反应<sup>[66, 67]</sup>,但效果并不理想。

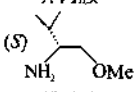
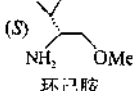
稀土有机试剂[RLnCl<sub>2</sub>]碱性弱于相应的有机锂和有机镁试剂,避免了易于烯醇化或易与有机锂试剂发生的 M-X 交换反应,与 α,β-不饱和羰基化合物进行的区域专一地 1,2-加成<sup>[68]</sup>。稀土元素具有很强的亲氧性,易于亚胺中的氮原子配位,从而增强亚胺中碳原子的亲电性,从而实现[RLnCl<sub>2</sub>]对 α,β-不饱和亚胺的区域选择性加成反应(图式 1-13,表 1-20)。

图式 1-13 [RLnCl<sub>2</sub>]的制备及其对 α,β-不饱和亚胺的加成反应

LnCl<sub>3</sub> 和等摩尔的烷基锂或烯丙基镁在-78℃或 0℃反应,生成稀土有机试剂[RLnCl<sub>2</sub>],不分离直接用于 N-烷基-α,β-不饱和亚胺反应,生成 1,2-加成和 1,4-加成产物的混合物。Ln<sup>3+</sup>的离子半径强烈影响区域选择性,LaCl<sub>3</sub>的 1,2-加成产物高达 94%,转化率接近定量。重稀

土的区域选择性较差。用乙醚作为烷基锂的溶剂时,区域选择性比用正己烷要好。烷基锂试剂和烯丙基锂试剂均表现出较高的区域选择性,1,2-加成产物是主要产物,但却发现 $[\text{RLaCl}_2]$ 中的 R 基团影响非对映选择性,从正丁基锂生成的 $[\text{n-BuLaCl}_2]$ 与 N-手性烷基- $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺加成反应,显示很高的非对映选择性,de 值高达 90%,同时区域选择性也高达 90%。用 $[\text{MeLaCl}_2]$ 作烷基化试剂,同样的 N-手性烷基- $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺底物,de 值只有 44%,非对映选择性较低,但其区域选择性仍高达 93%。 $[\text{PhLaCl}_2]$ 的区域选择性与 Me、n-Bu 和烯丙基相反,1,4-加成为主要反应,1,2-加成的区域选择性只有 40%。因此,我们发现的现场生成的稀土有机试剂 $[\text{RLaCl}_2]$ 能够高区域选择性地对 N-烷基- $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺进行 1,2-加成,为高区域选择性和高产率合成烯丙基胺提供了一条新合成路线。

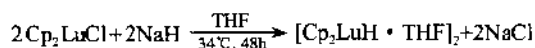
表 1-20 稀土有机试剂与 N-烷基- $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的反应结果

序号	R	RNH <sub>2</sub>	R''	R'''	产物比例 A/B	总产率/% <sup>①</sup>
1	n-Bu	环己胺	Ph	H	94/6	98
2	n-Bu	乙胺	Ph	H	80/20	75
3	n-Bu	正丙胺	Ph	H	83/17	81
4	n-Bu	异丙胺	Ph	H	83/17	84
5	n-Bu	(S) 	Ph	H	90(95/5) <sup>②/10</sup>	92
6	Me	环己胺	Ph	H	92/8	94
7	Me	乙胺	Ph	H	75/25	73
8	Me	异丙胺	Ph	H	78/22	81
9	Me	(S) 	Ph	H	93(72/28) <sup>②/7</sup>	98
10	烯丙基	环己胺	Ph	H	75/25	83
11	烯丙基	异丙胺	Ph	H	79/21	71
12	Ph	环己胺	Ph	H	40/60(20/80) <sup>②</sup>	61(56) <sup>③</sup>
13	n-Bu	环己胺	$\text{Me}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	Me	100/0	46
14	n-Bu	环己胺	Me	H		

①分离产率,按亚胺计算。②用 <sup>1</sup>H NMR 测定 de 值。③不加  $\text{LaCl}_3$  的产物比例和总产率。

## 1.6 稀土有机氢化物的合成及 $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$ 体系催化的有机反应

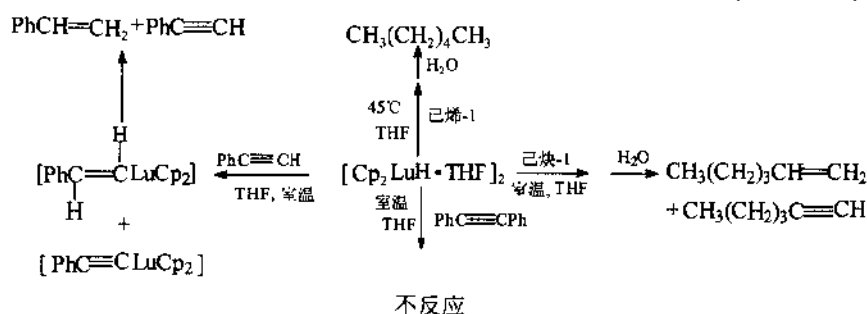
由于金属有机氢化物的反应活性高,在很多有机反应中被用作催化剂和试剂,因而氢化物的合成和反应研究在金属有机化学中占有重要的地位。然而有关稀土有机氢化物的研究迟到 80 年代初才刚刚起步。合成稀土有机氢化物的方法通常是通过 $\sigma$ 键烷基稀土有机化合物的氢解或 $\beta$ -氢消除反应<sup>[70, 71]</sup>。而烷基化合物的母体是相应的氯化物,因而能否直接从氯化物一步合成氢化物就成为引人注目的课题。幸运的是我们用氢化钠直接还原二茂氯化钬,方便地合成得到中性稀土有机氢化物二茂氢化钬,产率 45%,省去了合成烷基化合物的繁琐操作<sup>[72]</sup>。X 射线衍射分析进一步确认了产物的结构。它是一个含氢桥的溶剂化的二聚



体。两个独立的氢键  $\text{Lu}-\text{H}$ (桥)键长为 0.199(2)nm 和 0.210(2)nm,短于 $[(\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4)_2\text{YH} \cdot \text{THF}]_2$ 中的  $\text{Y}-\text{H}$  平均键长 (0.218nm)。Lu—O 的平均键长为 0.243(1)nm,比  $\text{Cp}_2\text{LuCl} \cdot \text{THF}$  中的 Lu—O 键长 0.227(1)nm 要长。在 14℃ 的条件下 $[\text{Cp}_2\text{LuH} \cdot \text{THF}]_2$  和己烯-1 不发生加成反应,升温到 45℃ 顺利进行加成反应,生成烷基络合物,水解生成己烷。己烷的产率随反应时间

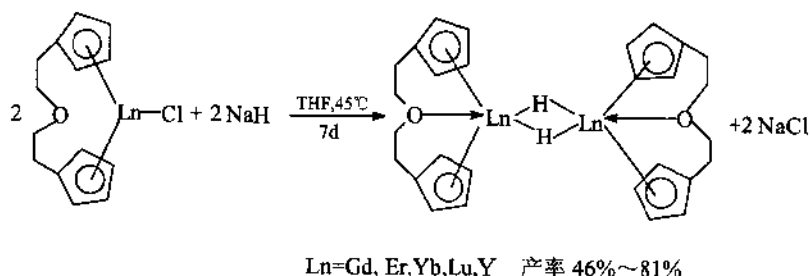


延长而增加, 114h 后, 己烷的产率升至 95%。文献曾报道 Y—H 与端炔的不饱和 C—C 键不发生加成反应。在我们的条件下 Lu—H 与端炔能发生加成反应生成烯基络合物中间体  $\text{Cp}_2\text{LuCH}=\text{CHPh}$ , 同时也有炔基络合物生成, 水解后生成烯烃和炔烃(图式 1-14)。



图式 1-14  $[\text{Cp}_2\text{LuH} \cdot \text{THF}]_2$  和烯烃及炔烃的反应

氢化钠直接还原法同样适用于别的 $\pi$ 配体稀土有机化合物。如用 NaH 还原醚桥联环戊二烯基配体稀土氯化物, 生成相应的稀土有机氢化物, 并且有良好的产率<sup>[73]</sup>。反应如下:



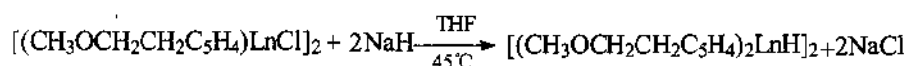
产物的结构是非溶剂化的含有氢桥的二聚体, 配体中的氧原子与中心金属配位, 生成分子内配位键。对每一个中心金属来说, 它拥有的形式配位数为 9。

上述五种氢化物都能和己烯-1 反应, 生成相应的烷基化合物, 水解后生成己烷。己烷的产率依赖于反应温度、氢化物浓度和氢化物中的中心金属。镧氢化物显示出最好的反应活性。使人惊奇的是如在反应体系中加入一些 NaH, 则己烷的产率会大大提高。所有的氢化物都能与  $\text{CH}_3\text{I}$  迅速反应生成甲烷。但钇的氢化物和等摩尔的对溴甲苯在 THF 中于  $65^\circ\text{C}$  反应 13h 后, 生成甲苯的产率只有 6%, 甚至反应 48h 甲苯的产率仍不增加。如在反应混合物中加入 NaH 后反应能定量生成甲苯。在  $[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{YH}]_2$ /溴化物/NaH=1:2:4、THF、 $65^\circ\text{C}$  的条件下, 反应 12h 左右, 15 种溴代芳烃都被还原脱溴, 定量生成芳烃。稀土氢化物/NaH 体系不仅能计量还原脱卤, 而且能催化还原有机溴化物, 这里 NaH 作为氢源。反应结果见表 1-21。显然, 这一催化脱卤反应, 是通过稀土有机氢化物实现催化循环的。

表 1-21  $[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{YH}]_2/\text{NaH}$  对有机溴化物的催化脱卤(THF,  $65^\circ\text{C}$ )

RBr	$[\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{YH}]_2$ /RBr/NaH 比例	反应时间/h	产物	产率/%
对溴苯甲醚	1/10/20	13.5	苯甲醚	100
1-溴十六烷	1/10/20	24	正十六烷	100
对溴苯甲醚	1/20/40	24	苯甲醚	100
1-溴十六烷	1/20/40	24	正十六烷	100

我们成功地将直接还原法扩展到合成醚基取代环戊二烯基稀土氢化物<sup>[74]</sup>。



Ln=La, Pr, Y 产率 75%~80%

将钇的氢化物在 THF/正己烷溶液中于-30℃重结晶, 我们得到它的单晶。X 射线衍射分析结果表明, 它是非溶剂化含氢桥的二聚体。含分子内配位键, 但仅一个配体上的取代基氧原子与中心金属配位, 另一个配体上的氧原子是游离的, 形式配位数也是 9, 说明这一配位形式已满足了中心金属的配位饱和。钇-氢的键长为  $\text{Y}_1-\text{H}_1$  0.205(6)nm、 $\text{Y}_1-\text{H}_1'$  0.202(6)nm, 比 $[(\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4)\text{YH} \cdot \text{THF}]_2$  中的  $\text{Y}-\text{H}$ (0.218nm)稍短。

综上所述, 通过 NaH 直接还原, 我们为中性稀土有机氢化物的合成提供了一种方便、有价值的新途径。

尽管 NaH 还原法比氢解法、 $\beta\text{-H}$  消除法方便了很多, 但氢化物的合成与分离仍不是一件简单的事。另一方面我们发现, 在上述的氢化物反应中 NaH 对发挥氢化物的反应活性方面起着很大的促进作用, 因而试图找到一种新的催化体系, 在反应过程中现场生成氢化物活性物种, 催化还原重要的有机化学反应, 达到氢化物催化这类反应的同样目的。十分幸运, 我们发现  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$ 、 $\text{Cp}_2\text{LnCl}/\text{NaH}$  体系就是我们所希望的新均相催化体系, 也是一种新的还原剂。

$\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  体系能还原己烯-1, 水解后生成己烷<sup>[75~77]</sup>。 $\text{Cp}_3\text{Ln}$  的还原活性依赖于三价稀土离子半径。轻稀土的还原反应活性和选择性高于重稀土。两个变价元素  $\text{Sm}^{3+}$  还原活性最高, 而  $\text{Yb}^{3+}$  活性最低。己烯-1 的还原结果列于表 1-22。在此条件下, 单独的 NaH 或  $\text{Cp}_3\text{Ln}$  都不能还原己烯-1, 而  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  体系则能给出较好的还原结果。增加反应时间, 己烷的产率则增加, 但也有少量异构化产物己烯-2 生成。对重稀土来说, 异构化产物的形成速率大大快于轻稀土, 例如反应 72h,  $\text{Cp}_3\text{La}$  的还原产率是 89%, 还原选择是 93%, 而  $\text{Cp}_3\text{Er}$  和  $\text{Cp}_3\text{Lu}$  的还原产物和异构化产物几乎相等。从表 1-22 中可以看出  $\text{Cp}_3\text{Sm}$  是最好的还原剂, 它不但还原产率高, 而且选择性也好。同时也提示我们重稀土的  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  可能是烯烃催化异构化的优良催化剂。

表 1-22  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  体系还原己烯-1 的结果<sup>①</sup>

反应时间/h	己烷的产率/% <sup>②</sup>								
	La	Pr	Nd	Sm	Tb	Y	Er	Yb	Lu
4	13(0)	11(0)	9(0)	16(0)	3(0)	1(0)	1(0)	0(0)	2(0)
8	31(0)	30(0)	27(0)	41(0)	15(0)	8(0)	4(0)	0(0)	3(0)
12	48(0)	46(0)	47(0)	61(3)	35(0)	15(0)	6(0)	0(0)	5(0)
24	72(3)	68(2)	66(0)	86(4)	62(5)	26(7)	17(5)	0(0)	10(3)
48	86(5)	79(7)	78(11)	90(6)	75(18)	49(25)	17(32)	5(0)	32(14)
72	89(7)	83(7)	80(15)	89(8)	74(18)	52(36)	46(43)	28(0)	39(39)

①45℃, THF,  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}/\text{烯}=2/7.8/1$  (摩尔比)。②括内的数值是己烯-2 的产率。

利用该体系位阻大的特点, 能对含有端烯和内烯的双烯烃进行高的区域选择性还原, 用  $\text{Cp}_3\text{Sm}/\text{NaH}$  还原乙烯基环己烯、柠檬酸、沉香醇和-3,7-二甲基-3-甲氧基-1,6-辛二烯, 都分别得到端双键被还原、而内双键保留的产物, 区域选择性高达 100%。

$\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  体系不但能化学量高选择性还原烯烃, 而且能作为一种催化剂催化烯烃加

氢。在 0.4MPa 氢压下, 48h 就能将己烯-1 完全转化成己烷。未发现有异构化产物己烯-2 生成, 但当  $\text{Cp}_3\text{Ln}$  与己烯-1 比例减少到 0.2 时, 有少量己烯-2 生成。

$\text{Cp}_2\text{LnCl}/\text{NaH}$  体系也能还原己烯-1, 水解后生成己烷。不同的  $\pi$  配体影响反应活性<sup>[78]</sup>。

可能的反应机理是现场生成稀土氢化物, 加成到碳-碳双键上去, 生成含 M-C  $\sigma$  键的烷基化合物。水解中间产物生成己烷证明 M-C  $\sigma$  键的存在。用两种氧化剂 *t*-BuOOH 和 *m*- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{COOH}$  分别氧化中间产物, 生成少量正己醇和大量正己烷, 这也证明的确生成了 M-C  $\sigma$  键, 而且  $\sigma$  键极易水解, 这种化学行为完全不同于 d 族元素的  $\sigma$  键。

在己烯-1 的还原反应中, 随着反应时间的延长, 有少量异构化产物己烯-2 生成。己烯-2 的产率不但依赖于稀土金属, 更依赖于  $\text{Cp}_3\text{Ln}$  与己烯-1 的比例, 比例小于 0.25 时有利于生成双键移位的异构化产物, 反式和顺式丁烯-2 两种异构体的比例接近等摩尔。没有  $\text{Cp}_3\text{Ln}$  时不发生异构化反应。与还原反应活性相反, 重稀土的异构化活性高于轻稀土。 $\text{Cp}_3\text{Er}/\text{NaH}$  和  $\text{Cp}_3\text{Lu}/\text{NaH}$  体系催化活性最高。 $\text{Y}^{3+}$  的离子半径与  $\text{Er}^{3+}$  接近, 所以  $\text{Cp}_3\text{Y}/\text{NaH}$  体系也是活性极高的一种催化剂<sup>[79]</sup>。选择催化剂的首要因素是活性, 其次是价格, 因而我们选择  $\text{Cp}_3\text{Y}$  作为异构化反应的催化剂, 它能催化端烯异构化成内烯, 结果列于表 1-23。从表中可见  $\alpha$ -烯烃很容易被异构化生成内烯烃, 但此催化剂对 4-乙烯基环己烯、柠檬烯都呈现惰性, 这可能为某些端双键化学选择性异构化提供一种新方法。1,5-环辛二烯异构化高产率生成 1,3-环辛二烯, 可能是 1,3-环辛二烯的热力学稳定性比起始物好之故。

表 1-23  $\text{Cp}_3\text{Y}/\text{NaH}$  催化端烯异构化反应结果<sup>①</sup>

$$\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{THF, 45}^\circ\text{C}]{\text{催化剂 } \text{Cp}_3\text{Y}/\text{NaH}} \text{RCH}=\text{CHCH}_3$$

序号	烯烃	反应时间/h	产率/% <sup>②</sup>
1	己烯-1	24	86(58/42)
2	庚烯-1	24	94(59/41)
3	4-甲基戊烯	28	93(33/67)
4	3-苯基丙烯	24	99(9/91)
5	1,5-环辛二烯	24	89(1,3-环辛二烯)
6	4-乙烯基环己烯	24	不反应
7	柠檬烯	24	不反应

①  $\text{Cp}_3\text{Y}/\text{NaH}/\text{烯}(0.05:7.8:1)$ , THF, 45°C。② GC (气相色谱法) 产率, 括号内为 Z-对 E-异构体摩尔比。

有机钪配合物的催化活性强烈依赖于  $\pi$  配体, 对于醚取代环戊二烯配体和胺-桥联双环戊二烯配体都显示出低的活性 (表 1-24), 这可能是由于杂原子(O、N)与中心金属生成分子内配位键, 结果导致配合物的配位空间较拥挤和配位饱和, 因此配合物比较稳定而不易与烯配位。

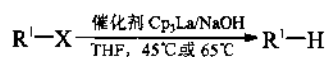
表 1-24  $\pi$  配体对辛烯-1 异构化的影响<sup>①</sup>

序 号	配 合 物	辛烯-2 的产率/% <sup>②</sup>
1	$\text{Cp}_3\text{Y}$	93(64/36)
2	$\text{Cp}_2\text{YCl}$	98(31/69)
3	$(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{Y}(\text{C}_5\text{H}_5)$	48(63/37)
4	$(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{YCl}$	18(42/58)
5	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{YCl}$	20(39/61)
6	$\text{YCl}_3$	8(37/63)

① 配合物/ $\text{NaH}/\text{辛烯-1}(0.05:7.8:1)$ , THF, 45°C, 24h。② GC 产率, 括号内为 Z-对 E-异构体之摩尔比。

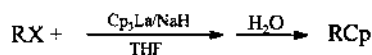
异构化反应的可能机理是  $\text{Cp}_3\text{Ln}$  与  $\text{NaH}$  反应生成氢化物,  $\text{C}=\text{C}$  双键插入  $\text{Ln}-\text{H}$  键, 生成  $\text{Ln}-\text{C}$   $\sigma$  键化合物, 然后进行  $\beta$ -氢消除反应, 生成内烯烃和氢化物。即  $\alpha$ -烯烃的异构化是通过加成-消除循环而得以实现的。

有机卤化物的脱卤反应不仅在有机合成中占重要地位, 而且也是环境科学中的重要课题。 $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  体系不仅能还原烯烃, 也能还原有机卤化物, 而且能催化还原有机卤化物<sup>[80,81]</sup>。该体系在  $25^\circ\text{C}$  就能发生脱卤反应, 随着反应温度的升高, 反应速度显著加快, 在醚溶剂(如 THF、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚)中都能顺利发生脱卤反应。



$\text{R}^1$ =芳香基, 乙烯基;  $\text{X}=\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

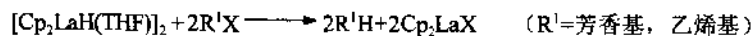
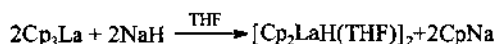
以对溴甲苯为例, 在化学计量条件下( $\text{Cp}_3\text{La}/\text{NaH}/\text{ArBr}=1:4:1$ ),  $65^\circ\text{C}$ , 8h, 甲苯的产率为 98%。在催化量的条件下( $\text{Cp}_3\text{La}/\text{NaH}/\text{ArBr}=0.1:4:1$ ),  $65^\circ\text{C}$ , 24h, 甲苯的产率为 93%。若在底物中有两个不同的卤素原子, 它能化学选择性地脱除一个卤素, 而生成单卤有机化合物, 脱卤难易程度符合通常的还原脱卤规律, 有以下顺序  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 。以上脱卤反应适用于卤代芳烃和乙烯基卤化物。但当该体系与烷基卤化物反应时, 水解后得到的产物不是烷烃, 而是烷基取代环戊二烯:



$\text{R}=\text{烷基}; \text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

温度强烈影响反应速度, 如 1-溴丁烷在  $65^\circ\text{C}$  只 1h 就完成反应, 但在  $45^\circ\text{C}$  需要 6h、在  $20^\circ\text{C}$  要 24h 才完成反应。苄卤或烯丙基卤化物反应速度比较快。

不同的底物进行脱卤反应得到不同的结果。我们认为可能的反应途径是  $\text{Cp}_3\text{La}$  和  $\text{NaH}$  反应生成镧的氢化物和  $\text{CpNa}$ 。当用烷基卤代物作底物时, 就存在着取代反应与还原反应的竞争, 而  $\text{CpNa}$  易遭到  $\text{RX}$  的亲核进攻, 生成烷基环戊二烯作为主产物, 而芳基卤化物或乙烯基卤化物不易与  $\text{CpNa}$  发生亲核取代, 故生成还原产物, 反应途径如图式 1-15 所示。改用  $\text{Cp}_2\text{LnCl}/\text{NaH}$  体系与烷基卤代物反应, 生成的是还原产物, 而不是亲核取代产物, 就证明上述解释的合理性。



图式 1-15  $\text{Cp}_3\text{La}/\text{NaH}$  与有机卤化物反应的可能途径

多氯芳烃污染人类生态环境, 是极毒的一种污染源。已有的脱氯方法尚存在一定的局限性。我们选择氯苯、邻二氯苯和间二氯苯作为多氯芳烃脱卤的模型化合物, 用  $\text{Cp}_2\text{LnCl}/\text{NaH}$  体系催化脱氯成功。用催化量的  $\text{Cp}_2\text{YCl}$  或  $\text{Cp}_2\text{SmCl}$  (摩尔分数 10%), 在温和条件下, 反应 48h, 以定量的产率生成相应的芳烃<sup>[82]</sup>。另外, 三异丙氧基钐也是一种优良的脱卤催化剂, 它的催化活性比  $\text{Cp}_2\text{LnCl}$  高, 可能是通过一种聚集态的机理<sup>[83]</sup>。

$\text{Cp}_3\text{Sm}/\text{NaH}$  体系还是一种新的优良的脱氧剂。它能将有机杂原子氧化物(如硫的氧化物、 $N$ -氧化物、磷的氧化物和砷的氧化物)顺利脱氧还原生成相应的有机硫化物、有机胺化合物、有机磷化合物和有机砷化合物<sup>[84]</sup>。

新还原剂  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  能在温和条件下, 高活性、高选择性地催化还原烯烃和双烯烃、催化烯烃异构化、催化还原有机卤化物、催化多氯芳烃脱氯和还原有机氧化物, 具有实用价值。G. Wilkinson 在 1956 年首次合成得到三(环戊二烯基)稀土配合物, 从而揭开了稀土金属有机化学的一页。30 年后我们使这类化合物具有实用意义。1998 年 Aldrich 公司推出  $\text{Cp}_3\text{Ln}$  系列商品, 新还原剂  $\text{Cp}_3\text{Ln}/\text{NaH}$  是这类产品的三大用途之一<sup>[85]</sup>。

稀土化合物促进和催化有机合成反应的研究在不到 20 年的时间里取得了辉煌的成绩, 特别是催化许多高立体选择性反应的成功, 将有机化学家引人入胜。相信这一领域的研究将会越来越兴旺。

**致谢** 本项目是国家自然科学基金委员会“七五”和“八五”金属有机化学重大项目的课题, 连续多年受到资助。中国科学院上海有机化学研究所陆熙炎教授和德国马普煤炭研究所 H. Bonnemann 教授曾分别对氢化物反应和多氯芳烃脱卤反应提出过许多有益的建议, 一并致以谢意。

### 参 考 文 献

- 1 Edelmann F T. Scandium, Yttrium and the Lanthanide and Actinide Elements, Excluding their Zero Oxidation State Complexes. In: Comprehensive Organometallic Chemistry II. Abel E W, Stone F G A, Wilkinson G, Eds. Pergamon Press, 1995. Vol 4, 11
- 2 Schumann H, Meese-Markscheffel J A, Esser L. Chem Rev, 1995, 95: 865
- 3 Herrmann W A. Organolanthanoid Chemistry: Synthesis, Structure, Catalysis Topics in Current Chemistry 179. Springer, 1996
- 4 Kagan H B, Namy J I. Preparation of Divalent Ytterbium and Samarium Derivatives and Their Use in Organic Chemistry. In: Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths, Gschneidner K A Jr, Eyring L, Eds. Amsterdam: Elsevier, 1984. Vol 6, 525
- 5 Kagan H B, Namy J I. Tetrahedron, 1986, 42: 6573
- 6 钱长涛. 稀土在有机合成中的新进展. 见: 黄耀曾, 钱长涛主编. 金属有机化合物在有机合成中的应用. 上海: 上海市科技出版社, 1990. 588
- 7 Imamoto T. Lanthanides in Organic Synthesis. Academic Press, 1991
- 8 Molander G A. Chem Rev, 1992, 92: 29
- 9 钱长涛, 邱爱能. 多才多艺的二碘化钪和三氯化铈. 见: 戴立信, 钱延龙主编. 有机合成化学进展. 北京: 化学工业出版社, 1993. 492
- 10 Fujiwara Y, et al. Organic Synthesis by Means of Lanthanoids. 化学编论. 1998
- 11 Sasai H, Arai T, Shibasaki M. J Am Chem Soc, 1994, 116: 1571
- 12 Sasai H, Arai T, Satow Y, Houk K N, Shibasaki M. J Am Chem Soc, 1995, 117: 6197
- 13 Sasai H, Suzuki T, Arai S, Arai T, Shibasaki M. J Am Chem Soc, 1992, 114: 4418
- 14 Sasai H, Suzuki T, Itoh N, Tanaka K, Date T, Okamura K, Shibasaki M. J Am Chem Soc, 1993, 115: 10372
- 15 Sasai H, Suzuki T, Shibasaki M. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 855
- 16 Sasai H, Suzuki T, Itoh N, Shibasaki M. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 851
- 17 Sasai H, Yamada Y M A, Suzuki T, Shibasaki M. Tetrahedron, 1994, 50: 12313
- 18 Sasai H, Kim W-S, Suzuki T, Shibasaki M. Tetrahedron Lett, 1994, 35: 6123
- 19 Sasai H, Tokunaga T, Watanabe S, Suzuki T, Itoh N, Shibasaki M. J Org Chem, 1995, 60: 7388
- 20 Qian C, Zhu C, Huang T. J Chem Soc Perkin Trans I, 1998, 2131
- 21 Cox P J, Bang W, Snieckus V. Tetrahedron Lett, 1992, 33: 2253
- 22 Lingenfelter D S, Helgeson R C, Cram D J. J Org Chem, 1981, 46, 33
- 23 朱成键. 烷氧基稀土化合物的合成及其催化的有机化学反应研究. [理学博士论文]. 上海: 中国科学院上海有机化学研究所, 1996
- 24 Yokomatsu T, Yamagishi T, Shibuya S. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4: 1783
- 25 Rath N P, Spilling C D. Tetrahedron Lett, 1994, 35: 227
- 26 Arai T, Bougauchi M, Sasai H, Shibasaki M. J Org Chem, 1996, 61: 2926
- 27 钱长涛, 黄太生. 分子催化, 1997, 11: 455
- 28 Qian C, Huang T, Zhu C. J Chem Soc Perkin Trans I, 1998, 2097
- 29 Kobayashi S. Synlett, 1994, 689

- 30 Kobayashi S, Hachiya I, Takahori T, Araki M, Ishitani H. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33: 6815
- 31 Kobayashi S, Hachiya I, Araki M, Ishitani M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34: 3755
- 32 Kawada A, Mitamura S, Kobayashi S. *Synlett.* 1994, 545
- 33 (a) Qian C, Huang T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6721; (b) *CHEMTECH*, 1998, May, 4
- 34 Terada M, Mikami K, Nakai T. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32: 935
- 35 Johannsen M, Jorgensen K A. *J Org Chem.* 1995, 60: 5757
- 36 Pudovik A N. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1952, 83: 865; *Chem Abstr* 1993, 47: 4300
- 37 Laschat S, Kunz H. *Synthesis*, 1992, 90
- 38 Zon J. *Pol J Chem.* 1981, 55: 643
- 39 Kobayashi S, Araki M, Ishitani H, Nagayama S. *Chem Lett.* 1995, 423
- 40 Ishitani H, Nagayama S, Kobayashi S. *J Org Chem.* 1996, 61: 1902
- 41 Cozzi P G, Simone B D, Ronchi A U. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37: 1691
- 42 Kobayashi S, Nagayama S. *J Org Chem.* 1997, 62: 232
- 43 Qian C, and Huang T. *J Org Chem.* 1998, 63: 4125
- 44 Bednarski M, Maring C, Danishefsky S. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24: 3451
- 45 Quimere M, Jankowski K. *J C S Chem Commun.* 1987, 676
- 46 Kagan H B. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28: 5513
- 47 Mine N, Fujiwara Y, Taniguchi H. *Chem Lett.* 1986, 357
- 48 Ma Y, Qian C, Xie M, Sun J. *J Org Chem.* 1999, 64: 6462
- 49 Qian C, Qiu A, Huang Y, Chen W. *J Organomet Chem.* 1991, 412: 53
- 50 钱长涛, 邱爱能, 朱教明. *有机化学*, 1993, 13: 418
- 51 Qian C, Qiu A, Zhu D, Yang X. *J Molecular Catalysis*, 1994, 87, 357
- 52 Qian C, Zhu D. *Synth Commun.* 1994, 24: 2203
- 53 Qian C, Zhu D. *Synlett.* 1994, 129
- 54 Qian C, Qiu A. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29: 6931
- 55 Smith M B. *Compendium of Organic Synthetic Methods*. John Wiley & Sons Ltd, 1992. Vol 7, 284
- 56 Day J H. *Chem Rev.* 1953, 53: 167
- 57 Imamoto T, Kusumoto T, Tawarayama Y, Sugiura Y, Mita Y, Hatanaka Y, Yokoyama M. *J Org Chem.* 1984, 49: 3904
- 58 Suzuki M, Kimura Y, Terashima S. *Chem Lett.* 1984, 1543
- 59 (a) Imamoto T, Takiyama N, Makamara K, Hatajima T, Famiya Y. *J Am Chem Soc.* 1989, 111: 4392; (b) Imamoto T, Takiyama N, Nakamura K. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26: 4763
- 60 Seebach D, Kalinowski H O, Bastani B, Grass G, Daum H, Dorr H, Duprez N P, Ebrig V, Langer W, Nussler C, Oei H A, Schmidt M. *Helv Chim Acta.* 1977, 60: 301
- 61 Seebach D, Rheiner P B, Beck A K, Kuhle F N M, Jaun B. *Polish J Chem.* 1994, 68: 2397
- 62 Qian C, Huang T. *Chin J Chem.* 1998, 16: 272
- 63 Minowa N, Mukaiyama T. *Bull Chem Soc Jpn.* 1987, 60: 3697
- 64 Reidiker M, Duthaler R O. *Angew Chem, Int Ed Engl.* 1989, 28: 494
- 65 Tomioka K, Inoue I, Shindo M, Koga K. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31: 6681
- 66 (a) Golvin E W, McGarry D G. *J Chem Soc Chem Commun.* 1985, 539; (b) Gennori C, Venturini I, Gislén G, Schimperma G. *J Chem Soc Chem Commun.* 1987, 227
- 67 (a) Brook M A, Jahangir. *Synth Commun.* 1988, 18: 893; (b) Katritzky A R, Hong Q, Yang Z. *J Org Chem.* 1994, 59: 7947
- 68 Yamamoto Y, Asao N. *Chem Rev.* 1993, 93: 2267
- 69 Qian C, Huang T. *J Organomet Chem.* 1997, 548: 143
- 70 Evans W J, Eadows J H, Wayda A L, Hunter W E, Atwood J L. *J Am Chem Soc.* 1982, 104: 2008
- 71 (a) Evans W J, Wayda A L, Hunter W E, Atwood J L. *J Chem. Soc Chem Commun.* 1981, 981: 292; (b) Schumann H, Genthe W, Bruncks N. *Angew Chem Int Ed Engl.* 1981, 20: 119
- 72 Qian C, Deng D, Ni C, Zhang Z. *Inorg Chem Acta.* 1988, 146: 129
- 73 Xie Z, Qian C, Huang Y. *J Organomet Chem.* 1991, 412: 61
- 74 (a) Qian C, Deng D, Xie Z. *Rare J Earth (China)*, 1991, 1: 451; (b) Deng D, Jiang Y, Qian C, Wu G, Zheg P. *J Organomet Chem.* 1994, 470: 99
- 75 钱长涛, 葛远文, 邓道利, 顾用洁. *化学学报*, 1987, 45: 210
- 76 Qian C, Deng D, Ye C, Xie Z, Ge Y, Li Y, Gu Y. *Inorg Chim Acta.* 1987, 140: 21

- 77 (a) Qian C, Ge Y, Deng D, Gu Y, Zhang C. *J Organomet Chem*, 1988, 344: 175; (b) Qian C, Zhu D. In: *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Leo A Paquette, Ed. John Wiley & Sons Ltd, 1995. 8, 5429
- 78 钱长涛, 谢作伟, 黄耀曾. *科学通报*, 1988, 33: 1870
- 79 Qian C, Zhu D, Li D. *J Organomet Chem*, 1992, 430: 175
- 80 Qian C, Zhu D, Gu Y. *J Molecular Catalysis*, 1990, 63: L1
- 81 Qian C, Zhu D, Gu Y. *J Organomet Chem*, 1991, 401: 23
- 82 (a) Deng D, Qian C, Penn J H. *Chinese Chem Lett*, 1994, 5: 303; (b) Penn J H, Deng D, Qian C. *Chinese Chem Lett*, 1996, 7: 845
- 83 Qian C, Zhu C, Zhu D. *Applied Organomet Chem*, 1995, 9: 457
- 84 Qian C, Zhu D. *Synlett*, 1990, 417
- 85 *Aldrichimica Acta*, 1998, 31: 86



### 作者简介

**钱长涛** 1934年9月生。1958年毕业于复旦大学化学系并留校任助教。1960年调中国科学院上海有机化学研究所。现任研究员, 博士生导师, 金属有机化学开放实验室学术委员会主任。曾从事过有机硼和有机硝基化合物研究, 后者获中国科学院重大成果奖。1979年开始研究稀土金属有机化学。已发表研究论文 145 篇。主持的研究成果有 5 项获国家级及省部级奖励: “稀土金属有机化学” 1987 年获中国科学院科技进步二等奖, “钪系金属有机配合物的合成、结构与反应”

获 1995 年中国科学院自然科学一等奖, “稀土金属有机配合物的合成、结构和反应性能研究” 1997 年获国家自然科学奖三等奖, “含醚基取代环戊二烯基钪系金属有机配合物的合成与结构” 获 1998 年国家自然科学基金委员会的优秀论文奖, “ $I^{131}$ -MIBG 治疗恶性噬铬细胞瘤的实验与临床” 1996 年获上海市科技进步三等奖。曾两次当选为国际 f 元素化学和工学会会议组织委员会委员, 四次当选为 IUPAC 系列会议、国际金属有机化学会议顾问委员会委员。

**工作单位:** 中国科学院上海有机化学研究所

**通讯地址:** 上海市枫林路 354 号

**电 话:** 021-64163300-3301

**E-mail:** qianct@pub.sioc.ac.cn

**邮政编码:** 200032

**传 真:** 021-64166128

## 第2章 金属有机簇合物的骨架转化反应及官能团转化反应的研究

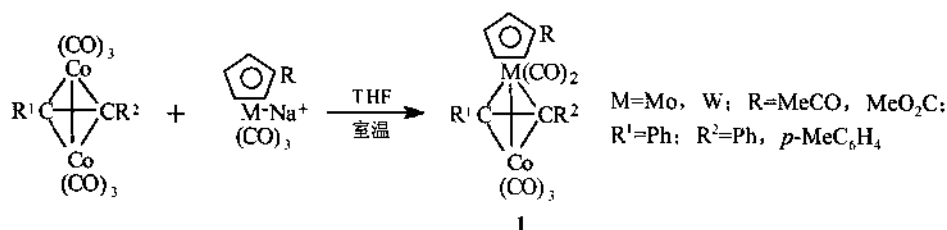
金属有机簇合物化学是当今化学中最为活跃的研究领域之一,它不仅与无机、有机、结构、催化及材料等学科的理论发展有着密切的关系,而且在探索蛋白质和固氮酶活性部位的结构和功能<sup>[1, 2]</sup>以及在新型催化剂<sup>[3, 4]</sup>和新型高分子材料的设计合成<sup>[5]</sup>等许多方面都有重要的实际应用。几年来,我们在国家自然科学基金“八五”重大项目的资助下系统地研究了多种过渡金属簇合物的骨架转化及官能团转化反应,发现了一些新的金属有机化学反应模式,提出了合成一系列结构新颖的过渡金属有机簇合物的新合成方法,其成果对金属有机原子簇化学及相关学科的发展具有积极的推动作用。

### 2.1 经等瓣置换反应的四面体簇骨架转化反应的研究

自 Nobel 奖获得者 Hoffmann 教授于 1982 年提出“等瓣相似”(isolobal analogy)原理<sup>[6]</sup>以来,等瓣置换反应更加引起人们浓厚的兴趣和密切关注<sup>[7~10]</sup>。为了发展新的等瓣置换模式,并由此拓宽等瓣置换反应在簇合物骨架转化中的实际应用,我们系统地研究了某些四面体金属有机簇合物的等瓣置换反应,取得如下主要研究成果。

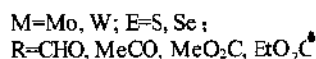
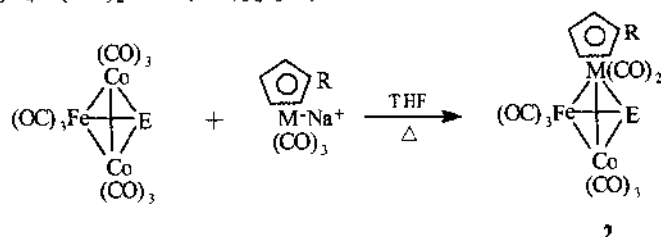
#### 2.1.1 单等瓣置换反应

文献曾报道第 6 族金属的络负离子,例如  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{M}(\text{CO})_3^-$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ )在一定条件下可提供一种  $d^9\text{ML}_5$  碎片  $\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{M}(\text{CO})_2$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ ),然后它于原位(in situ)同金属簇合物中与其成等瓣关系的  $d^9\text{ML}_3$  碎片  $\text{Co}(\text{CO})_3$  发生单等瓣置换反应,则生成一系列骨架转化的相应金属有机簇合物<sup>[7, 10]</sup>。然而在我们开展这项研究工作之前有关含官能团取代环戊二烯基配体的这类金属络负离子即  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_3^-$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}; \text{R}=\text{CHO}, \text{MeCO}, \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}$ )的等瓣置换反应却未见文献报道。我们开展这项研究不仅可以了解环戊二烯基环上有机官能团的影响,而且更重要的则可在变换金属簇核的同时能合成含多种有机官能团的金属簇合物,从而为研究簇合物化学开辟一条新途径。例如我们的研究工作表明,含官能团取代环戊二烯基配体的络负离子  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_3^-$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ )的钠盐,同四面体簇合物  $\text{Co}(\text{CO})_3(\mu\text{-R}^1\text{C}_2\text{R}^2\text{-}\mu)\text{Co}(\text{CO})_3$  在 THF 中于室温下进行反应,则簇合物中的  $\text{Co}(\text{CO})_3$  碎片( $d^9\text{ML}_3$ )可被  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_2$  ( $d^9\text{ML}_5$ )碎片等瓣置换,结果以 31%~62%的产率生成通式为  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_2(\mu\text{-R}^1\text{C}_2\text{R}^2\text{-}\mu)\text{Co}(\text{CO})_3$  的官能团金属有机簇合物 **1**<sup>[11]</sup>。



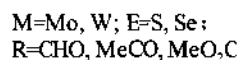
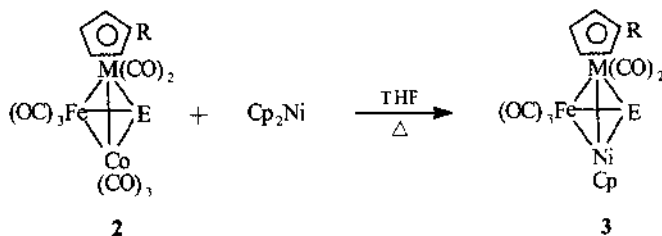


进一步研究表明,四面体簇合物  $\text{FeCo}_2(\text{CO})_9(\mu_3\text{-E})(\text{E}=\text{S}, \text{Se})$  也可同该类络负离子钠盐  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_3\text{Na}(\text{M}=\text{Mo}, \text{W})$  在 THF 溶液发生单等瓣置换反应,结果以 41%~73% 的产率生成通式为  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_2\text{FeCo}(\text{CO})_6(\mu_3\text{-E})$  的簇合物 **2**<sup>[12~15]</sup>。

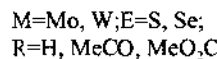
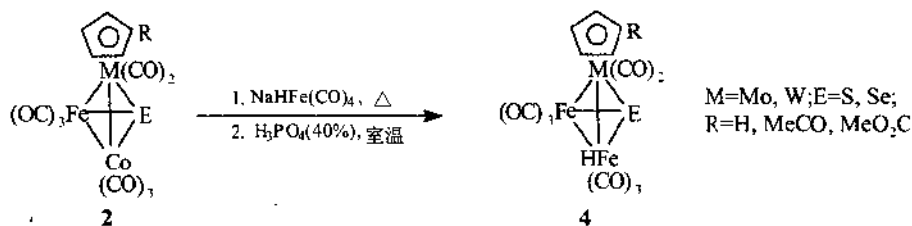


值得注意的是随着官能团 R 的不同,适宜的等瓣置换反应温度可能会改变,例如,当 R 为甲酰基时,适宜温度为 45~50℃<sup>[15]</sup>,而当 R 为乙酰基和甲酯或乙酯基时则适宜的等瓣置换反应温度应提高到 THF 的回流温度<sup>[12~14]</sup>。

鉴于文献中甚少报道有关不同金属的等瓣碎片之间的置换难易顺序,我们在合成四面体簇合物 **2** 的基础上进一步研究了它同  $\text{Cp}_2\text{Ni}$  的等瓣置换反应。簇合物 **2** 分子中既含  $d^8\text{ML}_3$  碎片  $\text{Co}(\text{CO})_3$ , 亦含  $d^8\text{ML}_5$  碎片  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}(\text{M}=\text{Mo}, \text{W})$ , 它们同  $\text{Cp}_2\text{Ni}$  中的  $\text{CpNi}$  ( $d^8\text{ML}_3$ ) 碎片皆为等瓣碎片,那么是其中的一个碎片优先地被  $\text{CpNi}$  置换生成相应的骨架转化簇合物? 还是这两个碎片毫无选择地被  $\text{CpNi}$  置换生成不同簇合物的混合物? 结果我们发现,当簇合物 **2** 同  $\text{Cp}_2\text{Ni}$  在 THF 溶液中回流数小时,则以满意的产率制得  $\text{CpNi}$  置换  $\text{Co}(\text{CO})_3$  的簇合物 **3**, 而未发现  $\text{CpNi}$  置换  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}$  的产物<sup>[13, 16, 17]</sup>。由此可见,就等瓣置换能力来看,  $\text{CpNi}$  置换  $\text{Co}(\text{CO})_3$  的能力远大于置换  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}$  的能力,从而可实现由一种四面体  $\text{FeCoME}$  簇骨架向另一种四面体  $\text{FeNiME}(\text{M}=\text{Mo}, \text{W}; \text{E}=\text{S}, \text{Se})$  簇骨架的选择性转化。

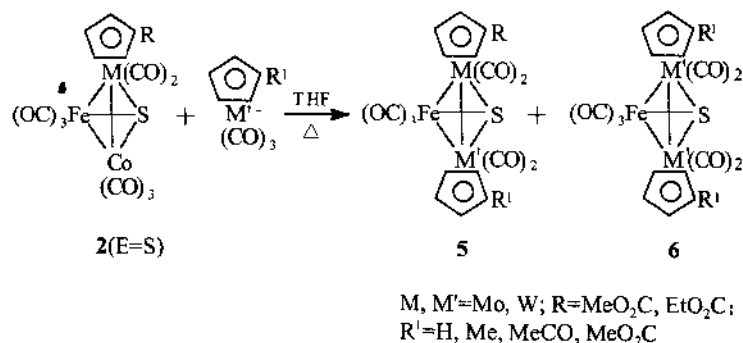


我们进一步发现,通式为 **2** 的四面体簇合物还可同  $\text{NaHFe}(\text{CO})_4$  在沸腾的 THF 溶液中发生反应,其反应混合物于室温下进一步经 40% 的  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液处理则可生成通式为  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_2\text{Fe}_2\text{H}(\text{CO})_6(\mu_3\text{-E})$  的金属簇合物 **4**<sup>[18]</sup>。



簇合物 **4** 的生成表明,  $\text{NaHFe}(\text{CO})_4$  是一种新等瓣试剂, 它在给定的反应条件下, 可产生与  $d^8\text{ML}_5$  及  $d^9\text{ML}_3$  碎片呈等瓣关系的  $d^7\text{ML}_4$  碎片  $\text{HFe}(\text{CO})_3$ , 该碎片类似于  $\text{CpNi}$ , 可优先地对  $\text{Co}(\text{CO})_3(d^8\text{ML}_3)$  碎片进行单等瓣置换反应, 从而实现由四面体  $\text{FeCoME}$  骨架向四面体  $\text{Fe}_2\text{ME}$  骨架的选择性转化<sup>[18]</sup>。

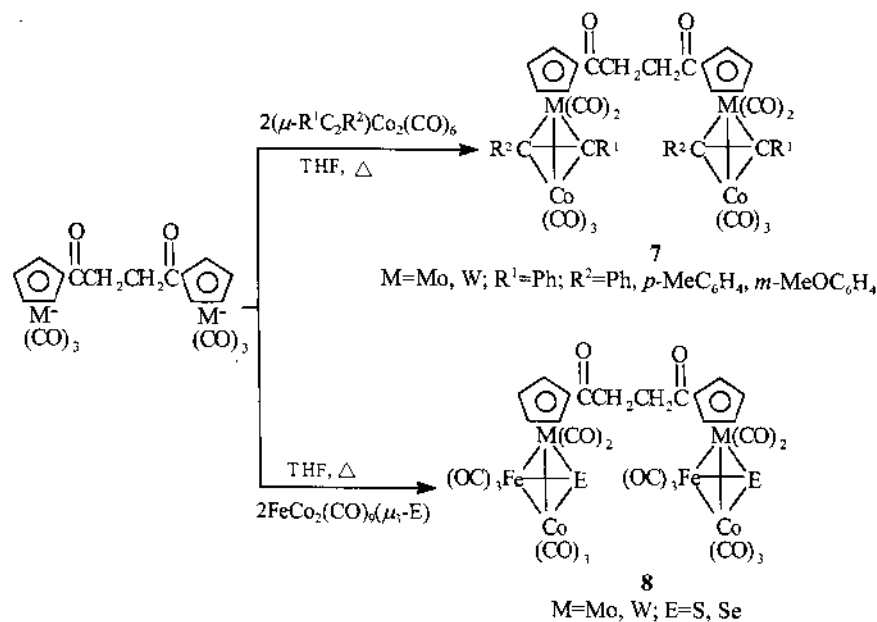
此外, 当我们用另一种第 6 族金属的络负离子  $\eta^5\text{-R}^1\text{C}_5\text{H}_4\text{M}'(\text{CO})_3^-$  ( $\text{M}'=\text{Mo}, \text{W}$ ) 与通式为 **2** ( $\text{E}=\text{S}$ ) 的簇合物在回流的 THF 溶液内进行等瓣置换反应时, 发现除生成  $d^8\text{ML}_3$  碎片  $\text{Co}(\text{CO})_3$  被  $d^8\text{ML}_5$  碎片  $\eta^5\text{-R}^1\text{C}_5\text{H}_4\text{M}'(\text{CO})_2$  置换的产物 **5** 外, 尚生成  $\text{Co}(\text{CO})_3$  和  $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}$  碎片同时被  $\eta^5\text{-R}^1\text{C}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}'$  等瓣置换的产物 **6**<sup>[19]</sup>。



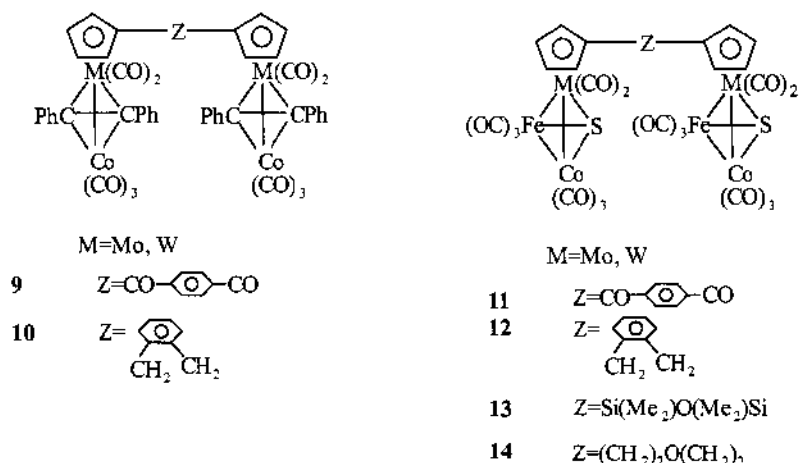
尽管该等瓣置换反应的选择性不高, 但却首次表明含同族金属, 甚至同金属的等瓣碎片可以相互置换。该反应所生成的两类四面体骨架转化产物至今尚不能经其他路线合成。

### 2.1.2 双等瓣置换反应

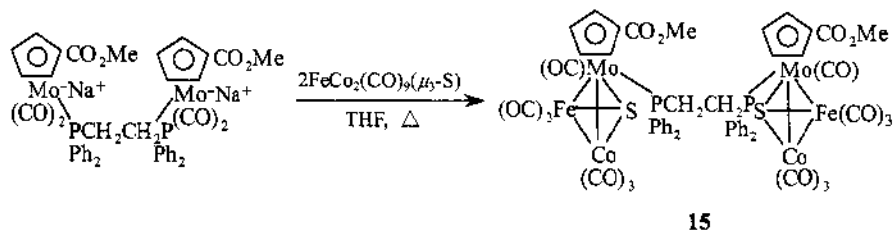
我们在研究单等瓣置换反应的基础上, 进一步发现桥连双环戊二烯基双金属络负离子可以同时与两分子簇合物发生双等瓣置换反应, 结果制得一系列结构新颖的桥连双环戊二烯基双原子簇化合物。例如, 将丁二酰桥连双环戊二烯基双钼或双钨金属络负离子同四面体簇合物  $(\text{CO})_3\text{Co}(\mu\text{-R}^1\text{C}_2\text{R}^2\text{-}\mu)\text{Co}(\text{CO})_3$  或  $\text{FeCo}_2(\text{CO})_9(\mu_3\text{-E})(\text{E}=\text{S}, \text{Se})$  在沸腾的 THF 溶液中进行反应, 则分别生成相应的新颖桥连双簇物 **7** 和 **8**<sup>[12, 20, 21]</sup>。



这些双等瓣置换产物的形成显然可看作是由起始物的桥连双金属络负离子所产生的桥连双( $d^8ML_3$ )等瓣碎片 $(CO)_2M[\eta^5-C_5H_4C(O)CH_2]_2M(CO)_2$ 碎片对两分子四面体簇合物 $(CO)_3Co(\mu-R^1C_2R^2-\mu)Co(CO)_3$ 或 $FeCo_2(CO)_9(\mu_3-E)$ 的两个  $d^8ML_3$  碎片  $Co(CO)_3$  同时进行等瓣置换反应的结果。这种新等瓣置换模式是我们首次提出的, 它的优点在于既可以同时方便地实现两个子簇的骨架转化, 又可以广泛地应用于桥连双簇物的合成。迄今我们在系统地研究桥连双金属试剂和原料簇合物的结构对双等瓣置换反应影响规律的同时, 业已合成多种桥连双簇物, 例如 9~14, 并用谱学及单晶 X 射线衍射技术表征了它们的分子结构<sup>[20, 21]</sup>。



最近我们还合成了一种通过双膦配体桥连的双金属络负离子钠盐 $[\eta^5-MeO_2CC_3H_4(CO)_2Mo]_2(\mu-Ph_2PCH_2CH_2PPh_2-\mu)Na_2$ ; 该络离子钠盐亦可与四面体簇合物 $Co_2Fe(CO)_9(\mu_3-S)$ 在沸腾的 THF 中发生双等瓣置换反应生成相应的双四面体簇合物 15<sup>[22]</sup>。



该双簇物 15 不同于双簇物 7~14, 它是通过双膦桥连配体  $Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$  将相应两个子簇核连结在一起的, 是一种新型的含非环戊二烯基桥连配体的金属有机双簇物。

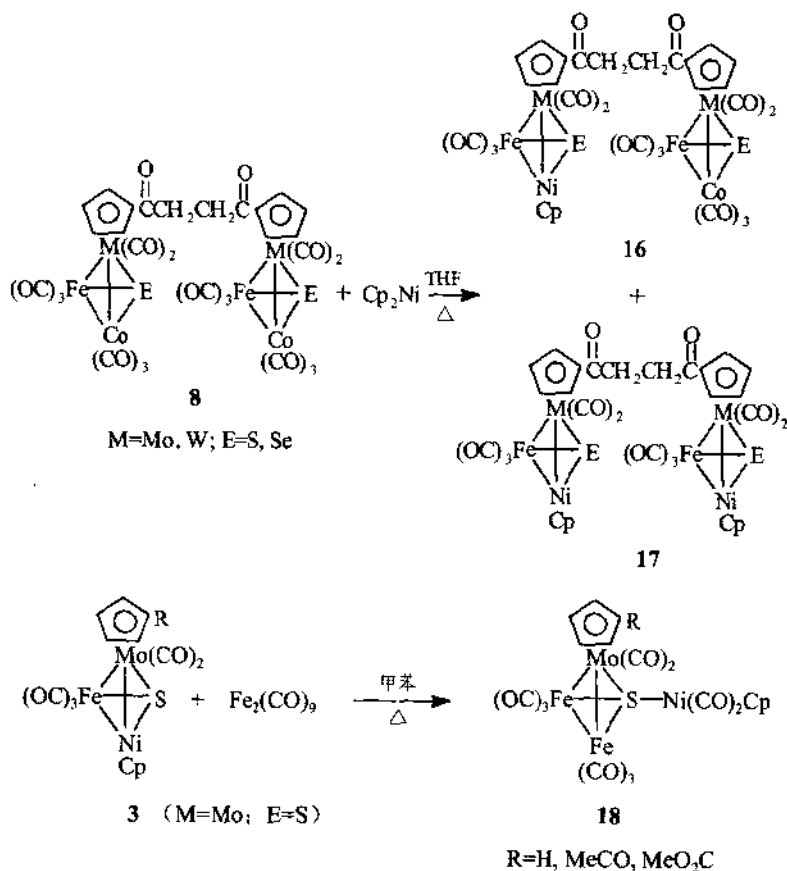
为了考察上述桥连双簇中两个  $Co(CO)_3$  ( $d^8ML_3$ ) 结构单元是分别发生单等瓣置换反应还是同时进行双等瓣置换反应, 我们研究了它们与  $Cp_2Ni$  在 THF 溶液中所发生的反应。有趣的是我们发现该类双簇物既发生单等瓣置换反应, 也发生双等瓣置换反应。例如在簇合物 8 与  $Cp_2Ni$  的反应中, 分别生成非对称型双簇物 16 和对称型双簇物 17, 前者为单等瓣置换产物, 后者为双等瓣置换产物<sup>[23, 24]</sup>。

事实上, 单等瓣和双等瓣置换反应是相辅相成的, 它们在金属簇合物骨架转化合成方法中占有重要地位。

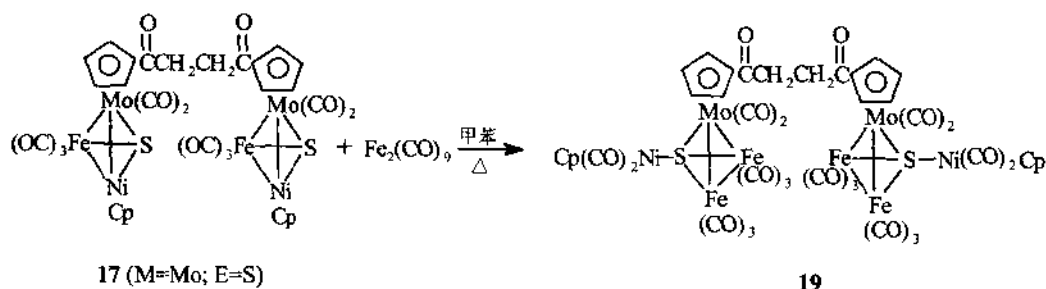
### 2.1.3 伴随加合的等瓣置换反应

在迄今所研究的等瓣置换反应中, 总是簇核中一个金属碎片被另一个金属碎片所置换, 并从簇合物分子中断裂下来, 因此产物分子中的金属原子数同反应底物中的金属原子数相

等。然而出乎意料的是,当我们用  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  对  $\text{MoFeNi}(\mu_3\text{-S})$ 四面体簇合物 **3** ( $\text{M}=\text{Mo}$ ;  $\text{E}=\text{S}$ ) 进行等瓣置换反应研究时,发现被  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  置换的  $\text{CpNi}$  碎片并未从簇合物中离去,它只是由四面体簇核内转到四面体簇核外,所得产物为增加一个金属原子的簇合物 **18**<sup>[23]</sup>。

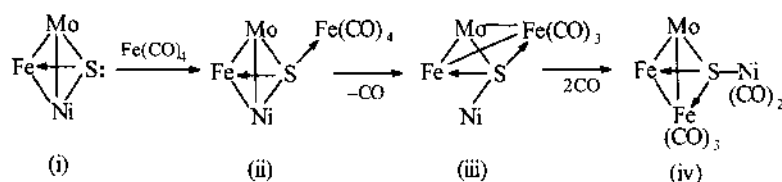


为了进一步证明这一反应的普遍适用性,我们用  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  和桥连双簇物 **17** ( $\text{M}=\text{Mo}$ ;  $\text{E}=\text{S}$ ) 在  $45\sim 50^\circ\text{C}$  甲苯溶液中进行反应,结果在 **17** 的两个四面体子簇核上也发生了相同类型的反应,得到增加两个金属原子的相应双簇物 **19**<sup>[23]</sup>。



鉴于产物 **18** 和 **19** 中的每个  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  结构单元可以看作由一个  $\mu_3\text{-S}$  原子取得一个额外电子,因此它与簇合物中的  $\text{CpNi}(d^9ML_3)$  碎片是等瓣的,也就是说产物 **18** 和 **19** 可形式上看作是由  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  等瓣置换  $\text{CpNi}$  并伴随着  $19e$  ( $e$  为电子,下同) 的  $\text{Cp}(\text{CO})_2\text{Ni}$  碎片与等瓣置换中间物的  $\mu_3\text{-S}$  进行加成得到的。目前虽然对这种新等瓣反应的机理尚不十分清楚,但基于  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  在类似条件下很容易歧化生成 **16e** 的  $\text{Fe}(\text{CO})_4$  碎片<sup>[25]</sup>及其类似物  $\text{Cr}(\text{CO})_5$  颇易与簇

合物的 $\mu_3$ -S 进行加成<sup>[26]</sup>的事实, 我们可以提出如下简略机理(为清晰起见, 只表示出有关部分)<sup>[23]</sup>。



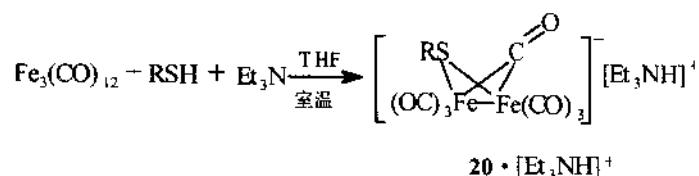
这一机理表明, 反应最初起始于原料四面体簇核(i) 的 $\mu_3$ -S 原子对由  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  产生的  $\text{Fe}(\text{CO})_4$  碎片的亲核进攻, 然后该亲核反应中间物(ii)经脱羧和相关金属—金属键的断裂和形成产生中间物(iii), 最后经 CO 对(iii)Ni 原子的加成反应从而完成这类新型反应。

值得进一步指出的是, 这类伴随加合的等瓣置换反应可以让簇核转化的同时, 令簇合物增加一个金属原子, 不仅具有重要理论意义, 而且为合成特定结构的金属簇合物提供了一条途径, 具有重要应用价值。

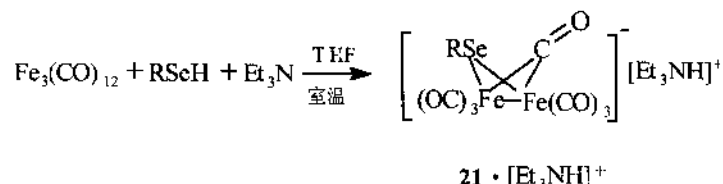
## 2.2 由亲电试剂引起的蝶状络负离子的骨架转化反应及 Fe/E(E=S, Se, Te)簇合物的合成

鉴于铁硫、铁硒及铁碲簇合物在化学上的重要理论意义和在催化、生命及材料等相关学科领域中的实际应用价值<sup>[2, 27~30]</sup>, 近年来有关它们的合成、性质、反应、结构及应用研究越来越引起人们的浓厚兴趣, 其中包括基于人们对蝶状络负离子 $[(\mu\text{-RE})(\mu\text{-CO})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]$  (E=S, Se, Te)的研究, 在铁硫、铁硒和铁碲簇合物化学中取得的一系列成果。

首先应当提及的是 1985 年美国麻省理工学院 Seyferth 教授在研究  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}/\text{RSH}/\text{Et}_3\text{N}$  体系的反应化学时, 意外地制得了一种含  $\mu\text{-CO}$  配体的双铁络负离子 $[(\mu\text{-RS})(\mu\text{-CO})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]^-$  (**20**) 的三乙胺盐<sup>[31]</sup>。

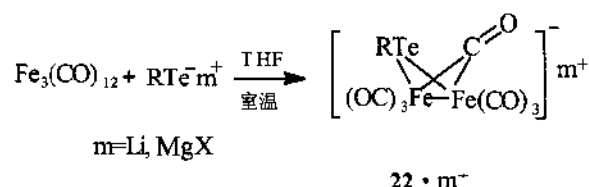


该络负离子胺盐的结构业经元素分析、IR 和  $^1\text{H}$  NMR 光谱证实。例如,  $\text{R}=\text{Et}$  的络负离子胺盐, 其 IR 光谱在  $1743\text{ cm}^{-1}$  存在一个特征于  $\mu\text{-CO}$  的红外吸收峰, 此外经  $\text{R}=2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2$  的络负离子胺盐 $[(\mu\text{-}2,4,6\text{-Me}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{S})(\mu\text{-CO})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]^- [\text{Et}_3\text{NH}]^+$  的单晶 X 射线衍射分析, 进一步确证了络负离子(**20**)具有一个由  $\text{Fe}_2\text{SC}$  原子组成的蝶状骨架<sup>[32]</sup>。Seyferth 教授还通过类似的方法用  $\text{RSeH}$  代替  $\text{RSH}$  与  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$  和  $\text{Et}_3\text{N}$  反应, 结果制得了 **20** 的硒类似物 $[(\mu\text{-RSe})(\mu\text{-CO})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]^-$  (**21**)<sup>[32]</sup>:



然而值得指出的是, 虽然人们对络负离子 **20** 的合成、性质和结构进行了比较系统的研

究,但是有关 **21** 的研究在我们的工作发表之前人们只合成了它的一个代表物( $R=Ph$ )<sup>[32]</sup>(后经我们测定其 IR 光谱在  $1743\text{ cm}^{-1}$  有一个特征于  $\mu\text{-CO}$  的红外吸收峰<sup>[33]</sup>),且只研究过它与一种亲电试剂  $\text{Me}_2\text{NC(S)Cl}$  的反应<sup>[32]</sup>(其后我们系统地对 **21** 进行了研究,见后)。因此进一步研究络负离子 **21** 的合成、结构和性质以及发现 **20** 和 **21** 的碲类似物 $[(\mu\text{-RTe})(\mu\text{-CO})\text{Fe}_2(\text{CO})_6]^-$  (**22**)等一系列有意义的研究工作摆在了人们的面前。络负离子碲类似物 **22** 不能用合成 **20** 和 **21** 的方法制备,因为碲醇和碲酚( $\text{RTeH}$ )与相应的硫、硒化合物不同,性质极不稳定,至今难以制得,更无商品出售。幸运的是我们于最近发现,通过碲醇和碲酚的  $\text{Li}^+$  或  $[\text{MgX}]^+$  盐即  $\text{RTeLi}$  或  $\text{RTeMgX}$ (它们可由相应锂试剂或格氏试剂与碲粉的插入反应制得<sup>[34]</sup>)与  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$  在 THF 中室温反应,可生成络负离子 **22** 的锂盐或卤化镁盐<sup>[35]</sup>。



类似于络负离子 **20** 和 **21**,络负离子 **22** 的  $\mu\text{-CO}$  也可由 IR 光谱表征,例如  $R=Ph$  的络负离子 **22** 的 THF 溶液在  $1745\text{ cm}^{-1}$  显示一个特征于  $\mu\text{-CO}$  的红外吸收峰<sup>[35]</sup>。络负离子 **22** 的制备成功,为系统地对 **20**、**21** 和 **22** 三种络负离子进行比较研究提供了坚实的基础。

十几年来,随着络负离子 **20~22** 的相继被合成及其对化学反应活性的系统深入研究,人们业已发现它们既可与某些含离去基团的亲电试剂反应,也可同不含离去基团的亲电试剂反应,而且在这些反应中它们不仅显示共性而且也显示不同的化学行为,从而导致多种新颖蝶状铁硫、铁硒和铁碲簇合物的合成。

### 2.2.1 络负离子 **20~22** 同含离去基团亲电试剂的相互作用

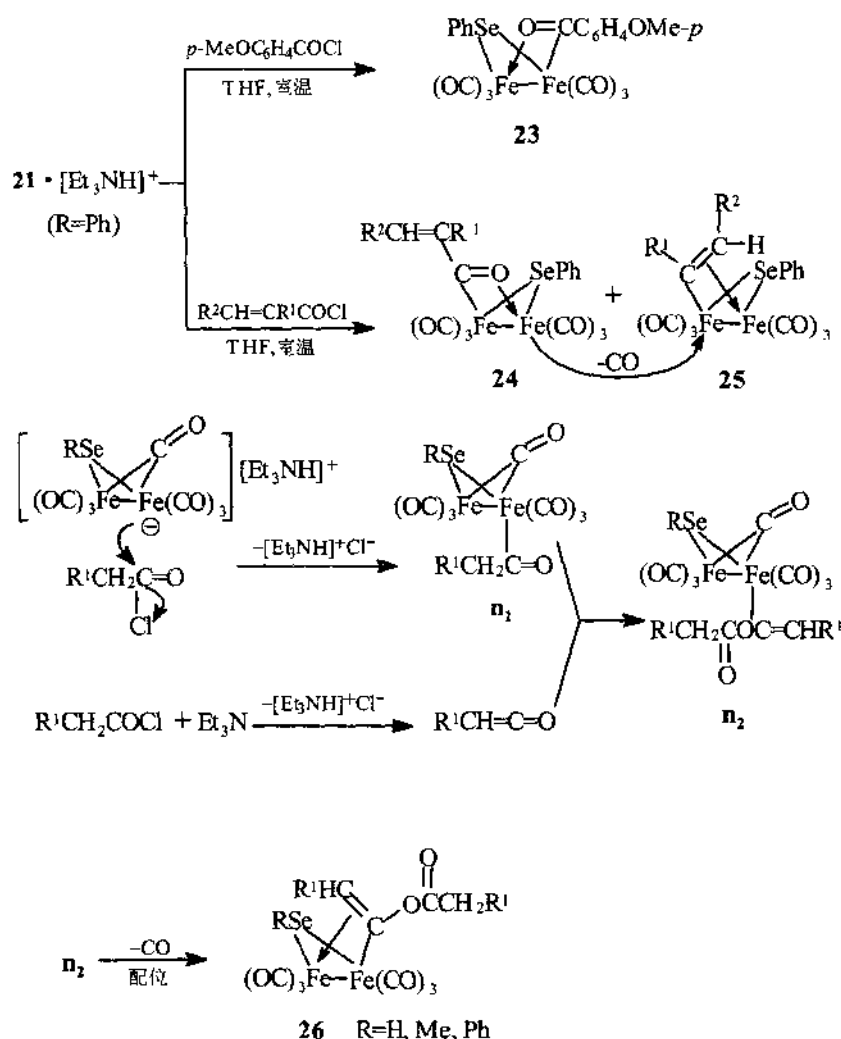
迄今一系列研究表明,许多有机和无机亲电试剂,当它们同络负离子 **20~22** 发生亲电反应时,通常先经取代反应离去其负性基团,然后作为  $3e$  配体置换原络负离子中的一个  $2e\ \mu\text{-CO}$  配体而最终生成稳定的中性蝶状簇合物<sup>[31~33, 35]</sup>。此外在少数情况下,亦可发生与此不同类型的新反应生成非预期蝶状结构的稳定中性簇合物<sup>[33, 35, 36]</sup>。

#### 2.2.1.1 与酰氯的反应

Seyferth 教授于 80 年代中期对络负离子 **20** 同酰氯的反应进行过研究<sup>[31]</sup>,我们为系统地比较三种络负离子 **20~22** 对酰氯反应的异同,进一步对这三种络负离子同酰氯反应进行了研究。我们发现络负离子 **21** 同酰氯的反应与络负离子 **20** 非常类似<sup>[33, 37~39]</sup>,但在同某些酰氯的反应中络负离子 **22** 却表现出与 **20** 和 **21** 完全不同的化学行为<sup>[35]</sup>。例如,当 **21** 与芳香酰氯中的对甲氧基苯甲酰氯反应时,其产物为  $\mu$ -酰基蝶状铁碲簇合物 **23**<sup>[33]</sup>,当 **21** 与  $\alpha,\beta$ -不饱和酰氯反应时,除生成  $\mu$ -酰基铁碲簇合物 **24** 外,尚生成  $\mu\text{-}\sigma$ 、 $\pi$ -烯基蝶状铁碲簇合物 **25**<sup>[33]</sup>。

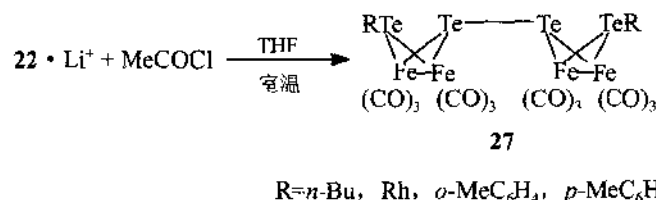
我们的研究表明,由络负离子 **21** 和  $\alpha,\beta$ -不饱和酰氯所生成的两种产物 **24** 和 **25** 的比例与酰氯的种类和反应条件有关;**24** 是动力学产物,**25** 是热力学产物,后者由前者脱羰生成,因此延长反应时间有利于生成  $\mu\text{-}\sigma$ 、 $\pi$ -烯基铁碲簇合物 **25**<sup>[33]</sup>。

此外当 **21** 分别与含  $\alpha$ -氢原子的饱和脂肪酰氯(例如乙酰氯、丙酰氯及苯乙酰氯)反应时,一方面与 **20** 同乙酰氯的反应有不同之处,即由 **21** 未生成相应的  $\mu$ -酰基铁碲簇合物,另一方面也与 **20** 同乙酰氯的反应有相似之处,即生成含  $\mu\text{-}\sigma$ 、 $\pi$ -醋酸乙烯酯基配体的铁碲簇合物 **26**<sup>[33]</sup>;



该反应的机理看来与我们以前所提出的 **20** 与乙酰氯反应的机理相似<sup>[39]</sup>，即在反应过程中，含  $\alpha$ -H 的脂肪酰氯一方面受络负离子 **20** 的亲核进攻可生成  $\sigma$ -酰基中间物 **n<sub>1</sub>**，另一方面在三乙胺作用下脱 HCl 生成烯酮。后者进一步对前者的  $\sigma$ -Fe-C 键进行 C=O 双键的双原子插入反应生成中间物 **n<sub>2</sub>**，并相继发生烯基配位和失去其  $\mu$ -CO 后则生成产物 **26**。

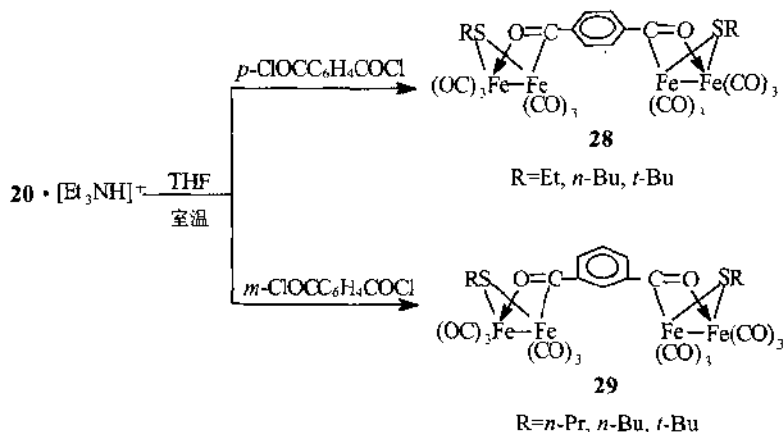
更有趣的是我们进一步发现，络负离子 **22** 与芳香磺酰氯或脂肪酰氯的反应，与络负离子 **20** 和 **21** 的完全不同，例如当络负离子 **22** ( $\text{R}=\text{n-Bu, Ph, } o\text{-MeC}_6\text{H}_4, p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ) 的锂盐与乙酰氯或对甲苯磺酰氯反应时，则生成一类非预期的产物，经元素分析和光谱鉴定以及用 X 射线衍射分析确证它们是含 Te-Te 键的蝶状  $\text{Fe}_2\text{Te}_2$  双原子簇化合物 **27**<sup>[35]</sup>。



虽然 **27** 的生成机理尚不清楚，但该反应提供了制备含两个  $\text{Fe}_2\text{Te}_2$  蝶状骨架簇化合物的一种有

效合成方法。

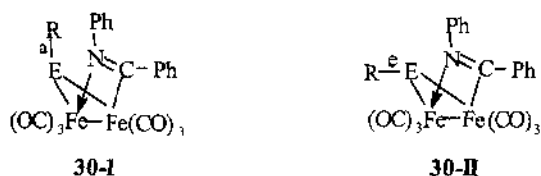
鉴于桥连双簇物在结构上的新颖性及化学反应的多样性, 我们进一步研究了络负离子 **20** 的  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  盐同双酰氯的反应, 结果发现 **20** 同对苯二甲酰氯或间苯二甲酰氯的原位亲电反应, 可以生成结构新颖的苯二甲酰基桥连双蝶状铁硫簇合物 **28** 和 **29**<sup>[40]</sup>。



然而当我们用邻苯二甲酰氯代替对苯二甲酰氯及间苯二甲酰氯同络负离子 **20** 的  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  盐反应时, 结果没有分离到相应的双酰基桥连蝶状铁硫双簇物, 这是与苯环上两个甲酰基的位置以及由此造成产物中两个子簇结构单元  $(\mu\text{-RS})\text{Fe}_2(\text{CO})_6$  之间强烈空间斥力有关。

#### 2.2.1.2 与氯代亚胺的反应

据文献报道<sup>[41]</sup>, 络负离子 **20** 与氯代亚胺  $\text{PhC}(\text{Cl})=\text{NPh}$  的反应可生成含二苯亚胺配体的蝶状铁硫簇合物。然而该文献未用单晶 X 射线衍射方法确证产物中二苯亚胺配体  $\text{PhC}=\text{NPh}$  是以其  $\text{C}=\text{N}$  双键与 Fe 原子配位, 还是通过其 N 原子上的孤电子对与 Fe 原子配位? 为解决这一问题和进一步考察这一反应的适用范围, 我们进一步研究了络负离子 **21** 和 **22** 与氯代亚胺  $\text{PhC}(\text{Cl})=\text{NPh}$  的反应, 结果证明这一反应对三种络负离子 **20~22** 具有普遍性, 即由 **21** 和 **22** 可合成预期的含二苯亚胺配体的蝶状铁硒和铁碲簇合物 **30-I** 和 **30-II**<sup>[42]</sup>。



$\text{E} = \text{Se}, \text{Te}; \text{R} = \text{Et}, \text{Ph}, p\text{-MeC}_6\text{H}_4$

产物 **30-I** 和 **30-II** 分别为 R 以直立键 a 和以平伏键 e 相连的两种构象异构体, 其分离相当困难, 但除个别实例外, 我们都用 TLC (薄层色谱法) 将其分离纯化并用元素分析、IR 和  $^1\text{H}$  NMR 光谱进行了结构鉴定。特别是我们通过  $\text{E} = \text{Te}$ 、 $\text{R} = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$  的 e-型异构体 **30-II** 的单晶 X 射线衍射分析, 证明了二苯亚胺配体是以 N 上的孤对电子与 Fe 原子配位, 从而回答了有关二苯亚胺配体在此类蝶状簇合物中的配位方式, 准确地讲, 该配体是以  $\mu\text{-}\sigma$ 、 $p$ -配位方式与簇合物中的两个铁原子配位<sup>[42]</sup>。

#### 2.2.1.3 与磷、砷亲电试剂的反应

我们曾研究过络负离子 **20** 与  $\text{PhPCl}_2$ 、 $\text{Ph}_2\text{PCl}$ 、 $\text{Ph}_2\text{AsCl}$  等含 P 和 As 原子的亲电试

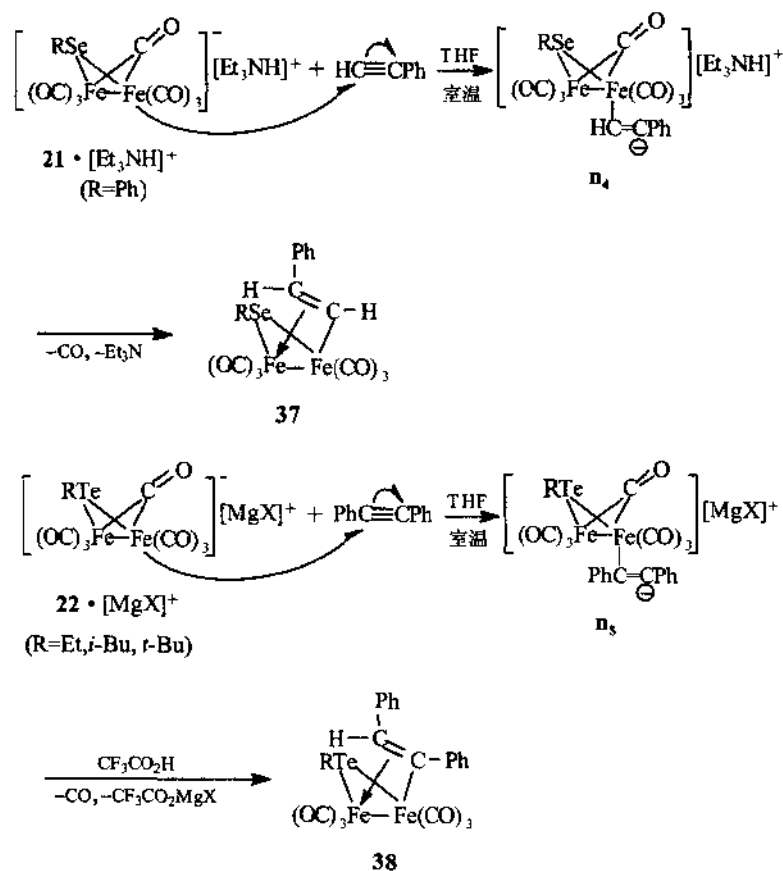




和二硫化碳  $\text{CS}_2$ <sup>[50]</sup>) 的反应和与含离去基团亲电试剂的反应很不相同。当它们与不含离去基团的亲电试剂反应时, 首先通过亲核加成(或进一步脱 $\mu\text{-CO}$ )形成另一种不稳定的络负离子盐, 然后再同其他亲电试剂作用, 方可生成稳定的中性蝶状铁硫、铁硒和铁碲簇合物。为了系统地比较 **20~22** 三类络负离子对某些不含离去基团亲电试剂的反应活性差异以及为合成具有新颖蝶状骨架的铁硫、铁硒和铁碲簇合物, 我们分别研究了 **20~22** 所发生的这类反应, 取得了预期成果。

#### 2.2.2.1 与炔烃的反应

我们的实验表明, 络负离子 **21** 和 **22** 均能顺利地与炔烃  $\text{RC}\equiv\text{CR}^1$  发生类似于络负离子 **20** 与炔烃所发生的反应, 例如 **21** 的  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  盐与  $\text{PhC}\equiv\text{CH}$  的反应<sup>[33]</sup>以及 **22** 的  $[\text{MgX}]^+$  盐与  $\text{PhC}\equiv\text{CPh}$  的反应, 并相继用  $\text{CF}_3\text{COOH}$  处理<sup>[42]</sup>, 则分别生成含 $\mu\text{-}\sigma$ 、 $\pi$ -烯基配体的蝶状铁硒和铁碲簇合物 **37** 和 **38**。



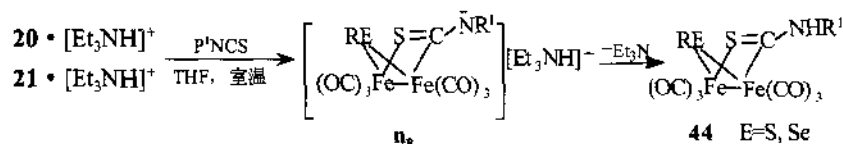
值得说明的是, 在以上两个反应中, 分别列出了 **21** 和 **22** 通过炔烃的亲核加成所形成的另一种含碳负离子的不稳定的络盐中间物  $\mathbf{n}_4$  和  $\mathbf{n}_5$ 。在第一个反应中, 由于所使用的是络负离子 **21** 的乙三胺盐, 则碳负离子中间物  $\mathbf{n}_4$  可从  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  正离子夺得质子生成稳定的中性铁硒簇合物 **37**; 而在第二个反应中, 由于络负离子 **22** 的  $[\text{MgX}]^+$  盐不含质子, 因此需外加  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  使络盐中间物  $\mathbf{n}_5$  的碳负离子质子化而得产物 **38**。迄今络负离子 **20~22** 的盐与炔烃的反应业已成为制备 $\mu\text{-}\sigma$ 、 $\pi$ -烯基蝶状铁硫、铁硒和铁碲簇合物的另一种重要合成方法。



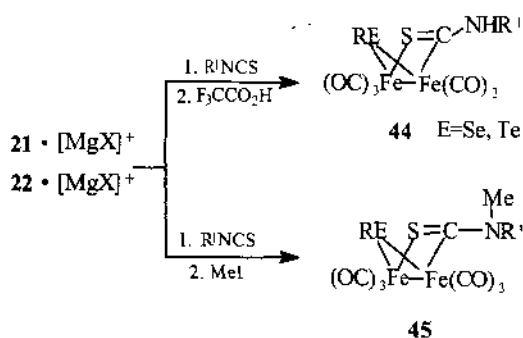
簇合物 **39~43** 的结构均经光谱及元素分析鉴定, 此外 **39** 及 **43** 的结构尚经 X 射线单晶衍射法确证。

### 2.2.2.3 与异硫氰酸酯的反应

络负离子 **20** 和 **21** 的  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  盐与异硫氰酸酯  $\text{R}'\text{NCS}$  的反应类似于前述它们与  $\text{CS}_2$  的反应。首先带负电荷的 Fe 原子进攻异硫氰酸酯  $\text{R}'\text{NCS}$  的碳原子, 然后通过  $\text{C}=\text{S}$  双键硫原子上的孤对电子与另一 Fe 原子配位和脱  $\mu\text{-CO}$  形成氮负离子络盐中间物  $\mathbf{n}_8$ , 该中间物  $\mathbf{n}_8$  同反离子  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  作用发生分子内质子化, 最后生成稳定的含硫代甲酰胺配体的蝶状铁硫和铁硒簇合物 **44**<sup>[50, 54]</sup>。

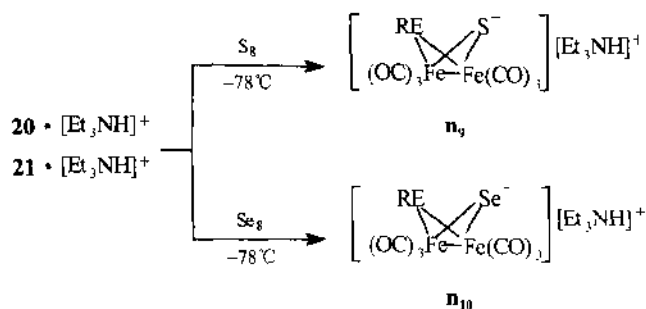


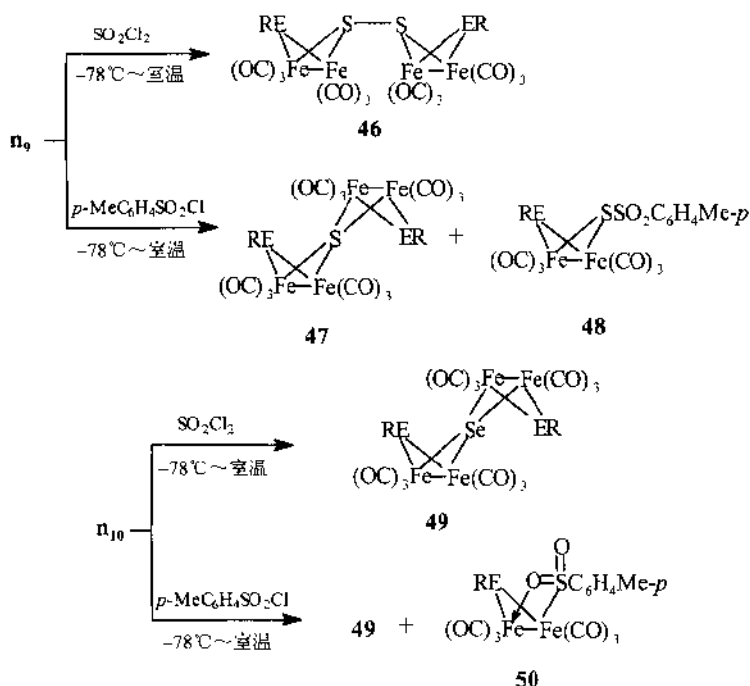
然而当我们用络负离子 **21** 和 **22** 的  $[\text{MgX}]^+$  盐同异硫氰酸酯  $\text{R}'\text{NCS}$  反应时, 生成的氮负离子络盐中间物不可能由  $[\text{Et}_3\text{NH}]^+$  得到质子, 此时可外加  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$  使其质子化, 亦生成通式为 **44** 的蝶状簇合物; 但若加  $\text{MeI}$  则生成 *N*-甲基化蝶状簇合物 **45**<sup>[42, 54, 55]</sup>。



### 2.2.2.4 与单质硫和单质硒的反应

我们发现, 络负离子 **20** 和 **21** 的三乙胺盐可以在 THF 溶液内于  $-78^\circ\text{C}$  和硫粉或硒粉反应, 分别生成硫负离子络盐中间物  $\mathbf{n}_9$  及硒负离子络盐中间物  $\mathbf{n}_{10}$ ; 这两种络盐中间物在类似条件下对同一试剂显示完全不同的化学行为<sup>[36]</sup>。例如络盐中间物  $\mathbf{n}_9$  和  $\mathbf{n}_{10}$  在  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  作用下可分别生成氧化偶联产物 **46** 和  $\mu_4\text{-Se}$  李合簇化合物 **49**; 而它们在对甲苯磺酰氯的作用下分别生成  $\mu_4\text{-S}$  李合簇化合物 **47** 和含对甲苯磺酰硫基配体的簇合物 **48** 及  $\mu_4\text{-Se}$  簇化合物 **49** 和含对甲苯磺酰基配体的簇合物 **50**<sup>[36]</sup>。





我们不仅用单晶 X 射线技术确证了这些具有新型蝶状骨架的铁硫和铁硒簇合物的结构, 而且提出了形成它们的这些新反应的反应机理<sup>[36]</sup>。

## 2.3 金属有机簇合物的官能团转化反应研究

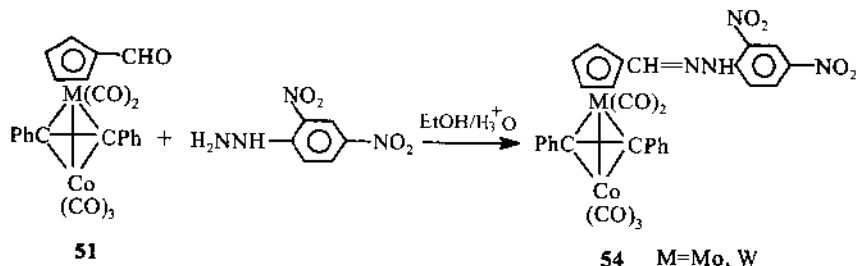
尽管含有机官能团取代环戊二烯基配体的单核过渡金属有机物早已为人们所熟悉<sup>[56~60]</sup>, 但直至 90 年代中期人们才对含这类有机官能团配体的金属有机簇合物有较多的了解<sup>[60]</sup>。90 年代初我们率先对这一领域进行研究, 通过簇合物单等瓣置换反应合成了一系列含有机官能团取代环戊二烯基配体的新型金属有机簇合物(见前), 并进一步对这些簇合物的有机官能团转化反应进行了系统的研究, 取得一系列创新成果。此外由于被人们称之为无机官能团的金属多键所具有的理论意义及在合成化学上的重要应用价值<sup>[61, 63]</sup>, 近年来我们对金属多键  $\text{M}\equiv\text{M}$  (三键) 和  $\text{M}=\text{M}$  (双键,  $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ ) 的转化反应也进行了系统研究。鉴于我们所设计的体系除含这类无机官能团外, 尚含有机官能团, 因此可允许用同一种金属有机簇合物进行无机和有机官能团转化反应的研究, 从而提出合成一系列结构新颖的金属有机簇合物的多种有效的合成方法。

### 2.3.1 金属有机簇合物环戊二烯基环上的有机官能团转化反应

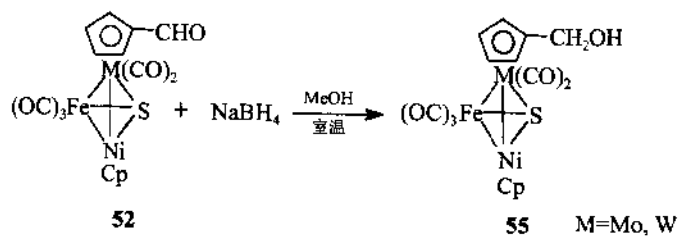
簇合物的官能团转化反应难度较大, 它必须能满足在官能团转化反应条件下, 簇核不至分解这一先决条件。我们曾系统地研究了某些单四面体簇合物环戊二烯基环上的甲酰基、乙酰基、酯基、羟基等官能团转化反应, 双四面体簇合物中与环戊二烯基环相连的丁二酰基、丁二醇基等官能团的转化反应, 以及线型三金属簇合物中的相应有机官能团的转化反应。至今我们已成功地实现了羰基还原和羰基缩合、羟基脱水 and 酯基水解等典型的有机官能团的转化反应, 合成了一系列难以用其他方法制备的含特殊官能团环戊二烯基配体的金属有机簇合物, 充分显示了有机官能团转化反应对发展金属有机和原子簇化学的重要意义和应用价值。

### 2.3.1.1 单四面体簇合物中有机官能团的转化反应

(1) 起始于簇合物甲酰基的转化 我们以含甲酰基取代环戊二烯基配体的单四面体簇合物  $\eta^5\text{-CHOC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_2\text{Co}(\text{CO})_3(\mu\text{-PhC}_2\text{Ph-}\mu)(\text{M}=\text{Mo, W})$  (**51**)、 $\eta^5\text{-CHOC}_5\text{H}_4(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{M NiFe}(\text{CO})_5(\mu_3\text{-S})(\text{M}=\text{Mo, W})$  (**52**)和 $\eta^5\text{-CHOC}_5\text{H}_4\text{MFeCo}(\text{CO})_8(\mu_3\text{-S})(\text{M}=\text{Mo, W})$  (**53**)为起始物,成功地实现了甲酰基的多种衍生化反应。例如簇合物 **51** 在酸性乙醇水溶液中可以同 2,4-二硝基苯肼生成含醛腙环戊二烯基配体的四面体  $\text{MC}_2\text{Co}$  簇合物 **54**<sup>[64]</sup>。



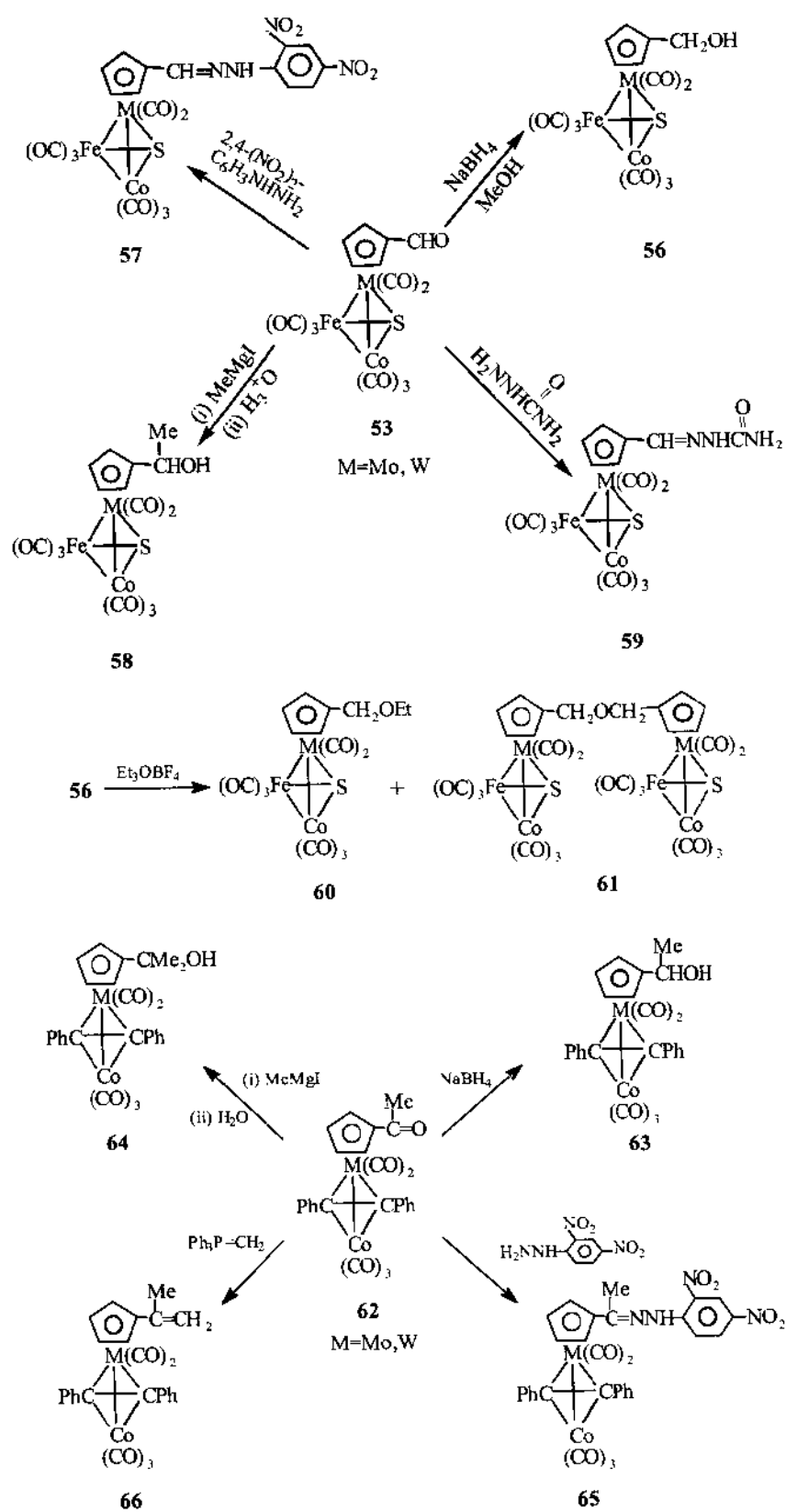
又例如,簇合物 **52** 的甲酰基可以在甲醇溶液中被  $\text{NaBH}_4$  还原成含甲醇基环戊二烯基配体的四面体  $\text{MFeSNi}$  簇合物 **55**<sup>[16]</sup>。



此外,簇合物 **53** 的甲酰基可类似地转化为甲醇基和 2,4-二硝基苯腙基生成相应的官能团转化产物 **56** 和 **57**<sup>[15]</sup>。簇合物 **53** 的甲酰基亦可同甲基格氏试剂发生加成反应,经酸性水解生成含相应仲醇基的簇合物 **58**<sup>[15]</sup>,也可与氨基脲发生缩水反应生成含缩氨基脲基的簇合物 **59**<sup>[15]</sup>。更有趣的是,当我们试图用  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  对甲醇基簇合物 **56** 进行乙基化时,结果不只制得预期的乙基化单四面体簇合物 **60**,而且发生 **56** 的分子间脱水反应生成含双环戊二烯基甲基醚桥连配体的双四面体簇合物 **61**<sup>[15]</sup>。

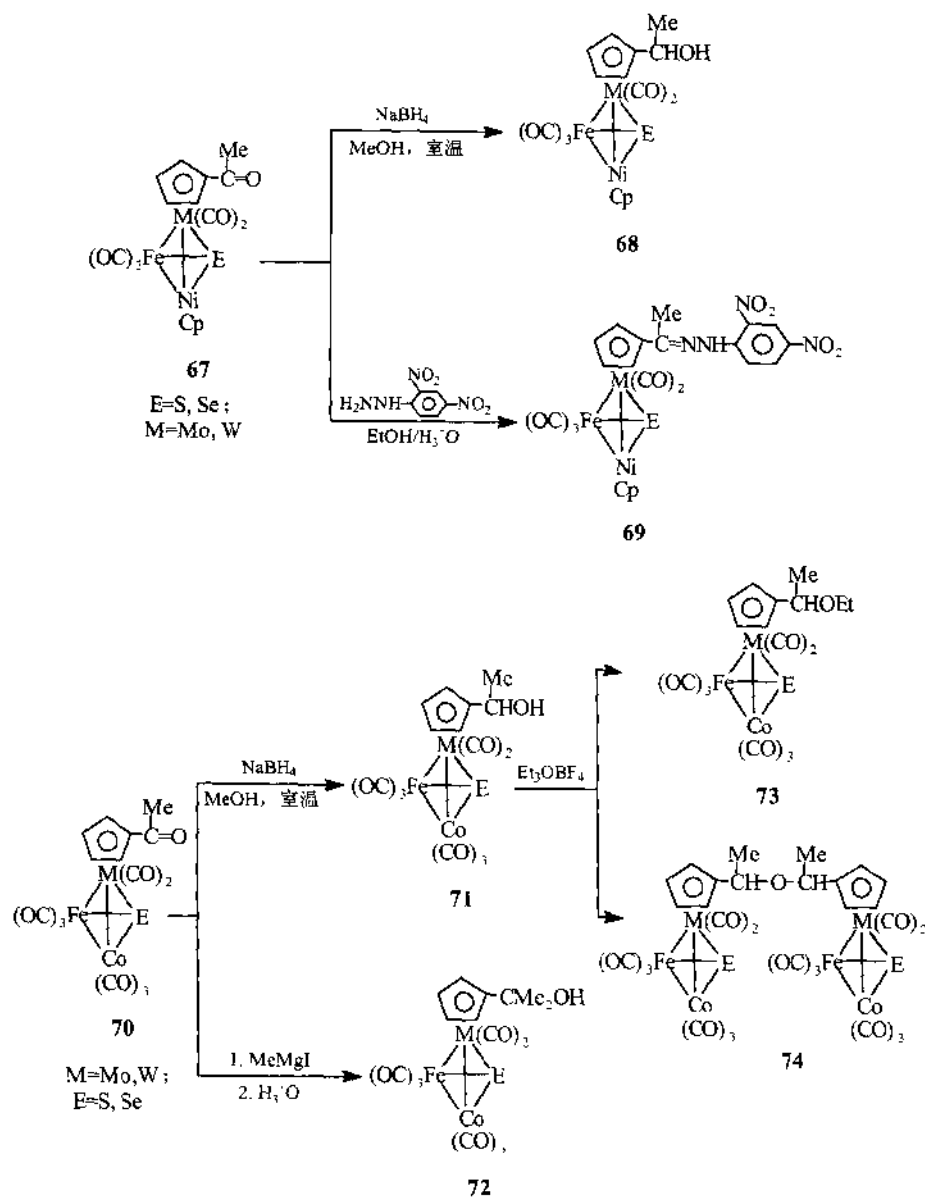
值得指出的是,单四面体  $\text{MC}_2\text{Co}$  簇合物 **51** 的热稳定性和化学稳定性较差,特别是它在中性和碱性条件下易被亲核试剂分解,因此对于有机化学中常见的涉及亲核试剂的甲酰基转化反应(如  $\text{NaBH}_4$  还原、格氏试剂加成、氨基脲缩合等)均不成功。然而它在酸性条件下则可顺利地与 2,4-二硝基苯肼发生缩合反应,结果以满意的产率生成四面体苯腙衍生物 **54**。与簇合物 **51** 形成鲜明对照的是,簇合物 **52** 的四面体簇核  $\text{MFeNiS}$  却对  $\text{NaBH}_4$  表现出颇高的稳定性,其甲酰基可以顺利地由  $\text{NaBH}_4$  还原为甲醇基簇合物 **55**,然而当 **52** 与 2,4-二硝基苯肼的酸性溶液反应时则四面体  $\text{MFeNiS}$  簇核发生分解,得不到相应的甲酰基转化产物。簇合物 **53** 的四面体  $\text{MFeCoS}$  簇核无论在中性、酸性或碱性条件下,均对多种试剂表现出足够的稳定性,因此这类簇合物可成功地实现醛基的还原、加成及缩合等多种衍生化反应,生成一系列官能团转化产物 **56**~**61**。

(2) 起始于簇合物乙酰基的转化反应 我们发现,取代在环戊二烯基环上的官能团酮基相对于醛基可以在很大程度上提高四面体簇合物中簇骨架的稳定性,从而有利于实现一系



列官能团转化反应。例如, 含乙酰基官能团的四面体簇合物 **51** 虽然只发生上述有限的官能团转化反应, 但含乙酰基官能团的相应四面体簇合物  $\eta^5\text{-MeCOC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})_2\text{Co}(\text{CO})_3(\mu\text{-PhC}_6\text{H}_4\text{-}\mu)(\text{M}=\text{Mo}, \text{W})$  (**62**), 却能顺利地发生有机化学中常见的一系列酮基转化反应, 即与  $\text{NaBH}_4$  发生还原反应, 与甲基格氏试剂发生加成反应, 与 2,4-二硝基苯肼的乙醇酸性水溶液发生缩合反应, 与亚甲叉三苯膦发生 Wittig 反应, 分别生成官能团转化产物 **63**~**66**<sup>[65]</sup>。

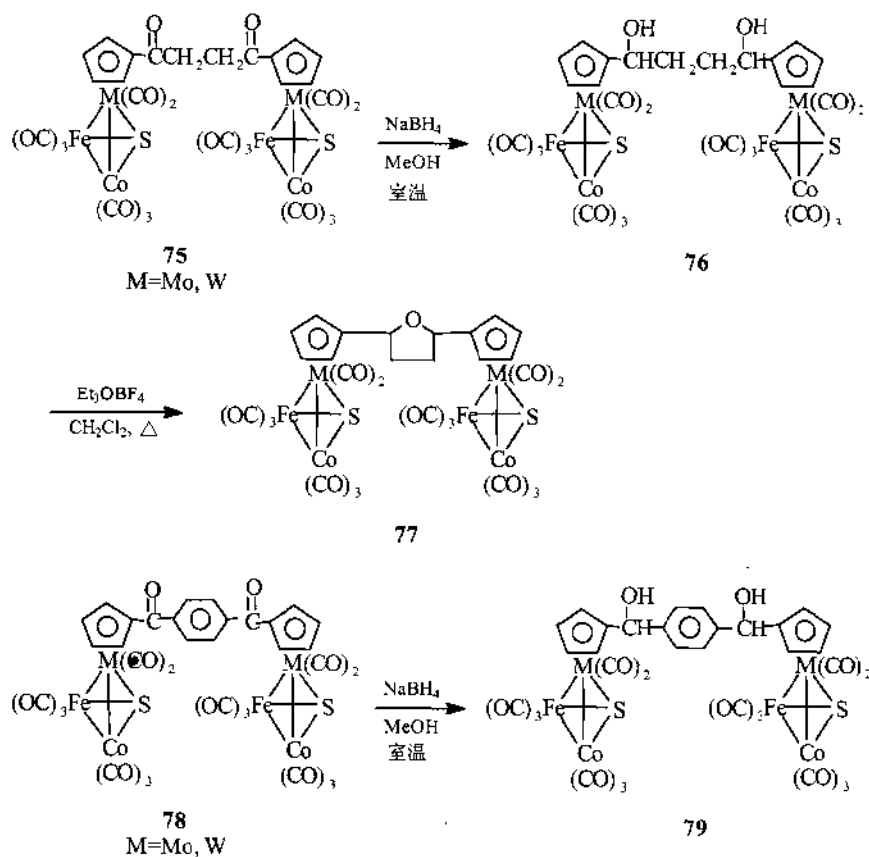
含乙酰基官能团的四面体  $\text{MFeENi}(\text{M}=\text{Mo}, \text{W}; \text{E}=\text{S}, \text{Se})$  簇合物 **67** 可顺利地与  $\text{NaBH}_4$  发生羰基还原反应和与 2,4-二硝基苯肼发生羰基缩合反应, 生成官能团转化产物 **68** 和 **69**<sup>[16]</sup>。含乙酰基的四面体  $\text{MCoFeE}(\text{M}=\text{Mo}, \text{W}; \text{E}=\text{S}, \text{Se})$  簇合物 **70** 可被  $\text{NaBH}_4$  还原, 与格氏试剂发生加成反应, 分别生成官能团转化产物 **71** 和 **72**<sup>[12, 22]</sup>。类似于含伯醇基的簇合物 **56**, 含仲醇基的簇合物 **71** 在  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  试剂的作用下, 不仅生成烷基化的单簇物 **73**, 而且还生成分子间脱水的双簇物 **74**<sup>[12, 22]</sup>。





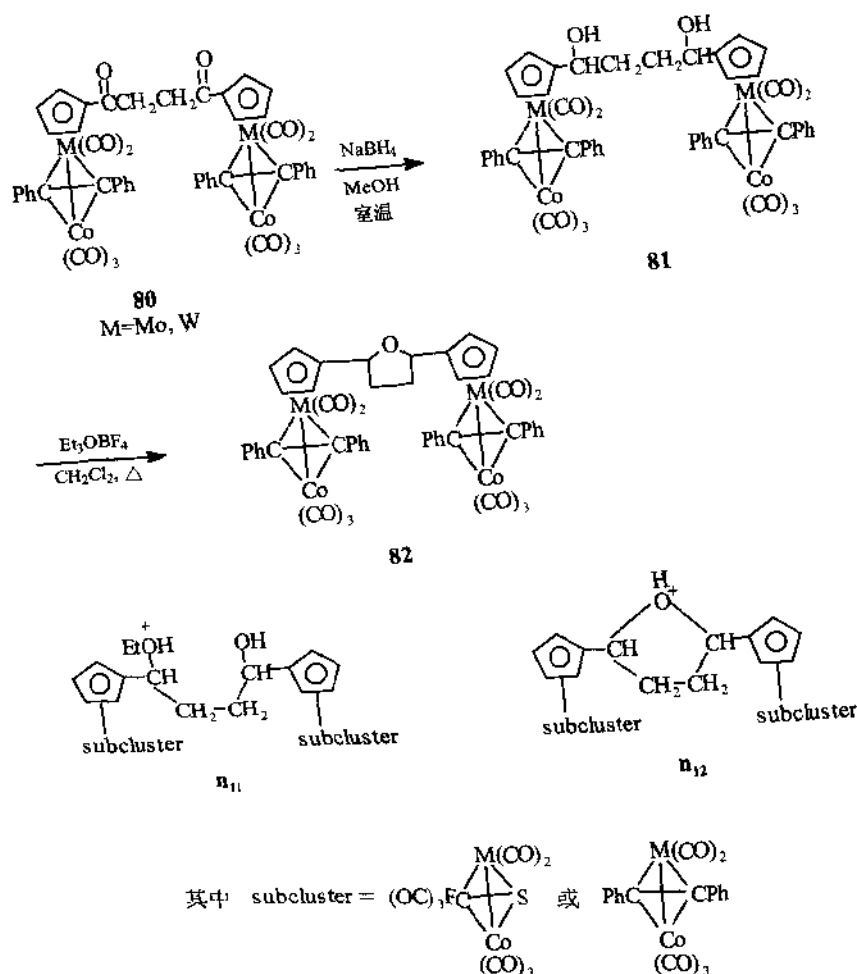
### 2.3.1.2 桥连双四面体簇合物中的官能团转化反应

我们在研究单四面体簇合物有机官能团转化反应的基础上, 进一步研究了含双官能团桥连的双环戊二烯基配体双簇物的官能团转化反应。研究表明, 含丁二酰基官能团的双四面体  $\text{MFeSCo}$  簇合物 **75** 可以在甲醇及室温条件下与  $\text{NaBH}_4$  相作用, 结果其分子中的两个羰基同时被还原, 生成含双环戊二烯基丁二醇基的桥连双簇化合物 **76**<sup>[12]</sup>。与此类似, 对苯二甲酰基双环戊二烯基的双四面体  $\text{MFeSCo}$  簇合物 **78** 以及含双环戊二烯基丁二酰基的双四面体  $\text{MC}_2\text{Co}$  簇合物 **80** 皆被  $\text{NaBH}_4$  还原, 生成相应的含双环戊二烯基双羟基官能团的双簇物 **79** 和 **81**<sup>[20]</sup>。



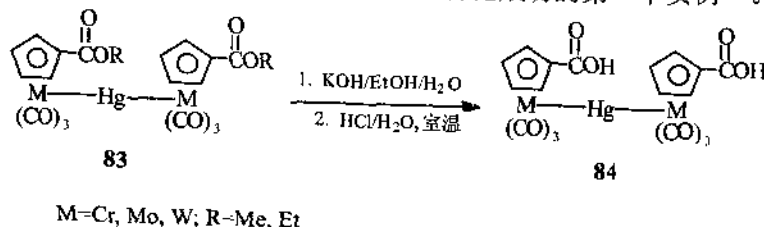
更值得注意的是, 当簇合物 **75** 和 **80** 的还原产物 **76** 和 **81** 用  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  处理时, 未发现其双羟基被乙基化的产物, 代之生成的是分子内脱水的环化产物 **77**<sup>[12]</sup> 和 **82**<sup>[20]</sup>。机理研究表明, 在该类环化反应中, 首先由亲电试剂  $\text{Et}_3\text{OBF}_4$  离解出亲电物种乙基阳离子  $\text{Et}^+$ , 然后它对底物 **76** 和 **81** 的一个羟基氧原子进行亲电进攻形成阳离子中间物  $\mathbf{n}_{11}$ , 再通过另一羟基氧原子对连着  $\text{EtOH}^+$  结构单元的碳原子的亲核进攻而失去一分子乙醇形成另一中间阳离子物种  $\mathbf{n}_{12}$ , 最后由  $\mathbf{n}_{12}$  脱质子即得产物 **77** 和 **82**。

产物 **77** 和 **82** 是一类含双环戊二烯基取代四氢呋喃桥连配体的双簇物, 该桥连配体结构独特, 至今尚无其他方法可用于合成该桥连配体。由此可见, 官能团转化反应不仅是合成金属有机簇合物的一种普遍适用的方法, 而且也是难以替代的一种独特的合成方法。



### 2.3.1.3 线型三金属簇合物的酯基转化反应

近年来在我们发现  $M-Hg(M=Cr, Mo, W)$  双核金属键的新奇歧化反应的基础上合成了一系列含有机官能团的  $M-Hg-M$  线型三金属簇合物, 并进行了有关反应的研究<sup>[66~69]</sup>。含酯基环戊二烯基配体簇合物的官能团转化反应研究甚少, 这主要是因为酯基转化反应通常需在强碱性条件下进行, 而金属有机簇合物的簇骨架, 例如四面体的  $MFeCoE(M=Mo, W; E=S, Se)$ , 特别是  $MC_2Co(M=Mo, W)$  簇骨架在这种强碱性条件下易发生分解。然而我们发现, 线型三金属  $M-Hg-M(M=Cr, Mo, W)$  簇骨架既耐强碱, 又耐强酸, 因此当我们用  $KOH/EtOH/H_2O$  溶液处理含酯基取代环戊二烯基配体的线型三金属化合物  $[\eta^5-RO_2CC_5H_4(CO)_3M]_2Hg$  (83), 然后再用  $HCl/H_2O$  酸解所生成的中间物钾盐, 则以满意的产率制得含环戊二烯基甲酸配体的三金属簇合物 84, 成为金属有机簇合物中酯基官能团转化成功的第一个实例<sup>[70]</sup>。

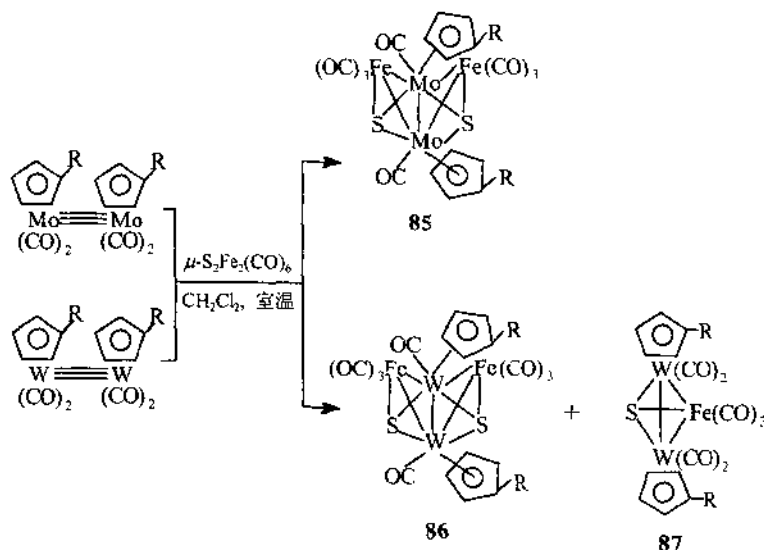


### 2.3.2 金属有机簇合物中无机官能团的转化反应

金属-金属多键(一般包括金属-金属双键、金属-金属三键和金属-金属四键)广泛存在于金属有机化合物中,它与经典有机化合物的羰基、羟基等有机官能团类似,是一类对化学反应敏感的特定结构单元,可称为无机官能团<sup>[61, 62]</sup>。迄今在金属-金属多键化学的研究中人们研究比较广泛和比较深入的一类金属-金属多键化合物是第 6 族元素的金属-金属三键和金属-金属双键化合物<sup>[63, 71, 72]</sup>。近年来我们对既含有机官能团又含  $M \equiv M$  三键及  $M = M$  双键( $M = Mo, W$ )的金属有机物开展了系统研究。这样的研究对象可允许人们观察有机官能团的存在对无机官能团转化的影响,以及无机官能团的存在对有机官能团转化的影响,并允许人们从这两个角度更广泛更深入地发展金属有机和原子簇化学。

#### 2.3.2.1 在 $\mu\text{-S}_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ 作用下的 $M \equiv M$ ( $M = Mo, W$ ) 三键的转化反应

80 年代,人们只研究了含母体环戊二烯基及甲基环戊二烯基配体的钼-钼和钨-钨三键化合物  $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}]_2$  ( $R = \text{H}, \text{Me}$ ) 与  $\mu\text{-S}_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$  的反应<sup>[73-75]</sup>。近年来,为了考察环戊二烯基环上拉电子取代基对金属三键反应的影响,我们进一步研究了含拉电子取代基环戊二烯基配体的该类三键化合物  $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}]_2$  ( $M = Mo, W$ ;  $R = \text{MeCO}, \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}$ ) 与  $\mu\text{-S}_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$  的反应,结果首次得到含有机官能团的  $\text{Mo}_2\text{Fe}_2\text{S}_2$  金属有机簇合物 **85**、 $\text{W}_2\text{Fe}_2\text{S}_2$  簇合物 **86** 及  $\text{W}_2\text{FeS}$  簇合物 **87**,进一步揭示了取代基对产物类型影响的规律<sup>[76]</sup>。

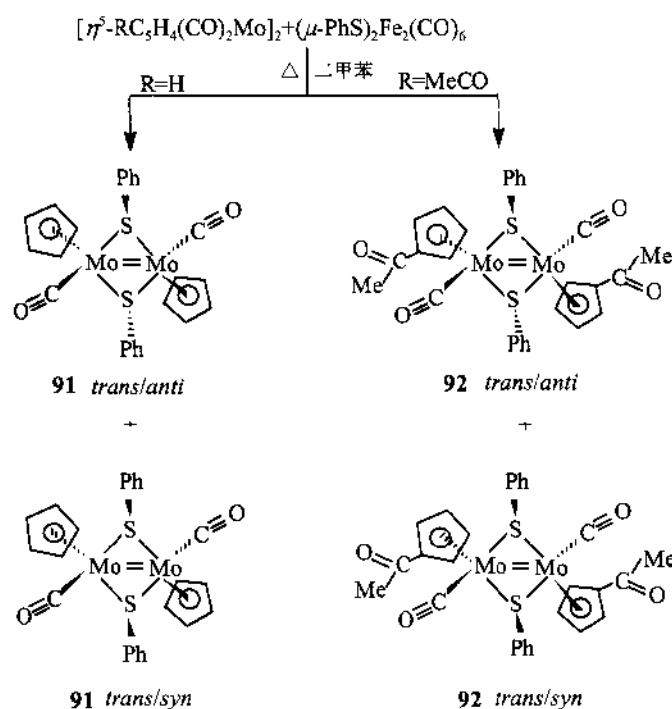
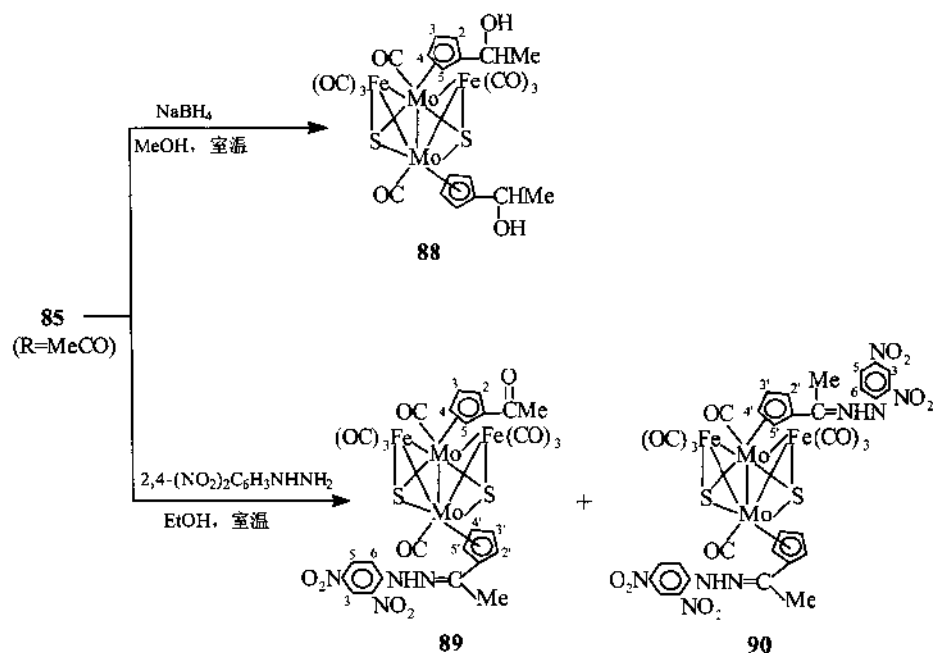


此外,我们进一步研究了产物 **85** 中有机官能团乙酰基被  $\text{NaBH}_4$  的还原反应以及同 2, 4-二硝基苯肼的缩合反应,结果高产率地生成双羟基衍生物 **88**、单苯腙衍生物 **89** 和双苯腙衍生物 **90**<sup>[76]</sup>。

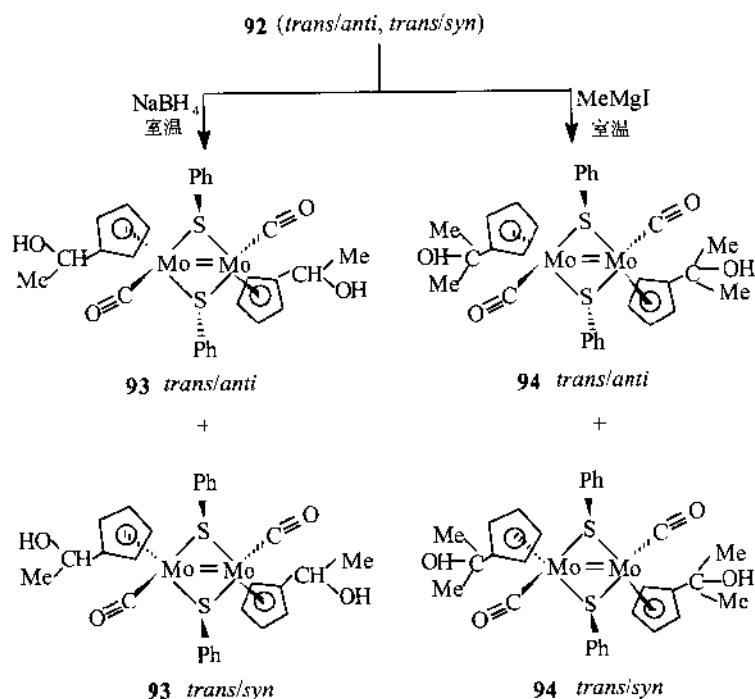
#### 2.3.2.2 在 $(\mu\text{-R}^1\text{E})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ ( $E = \text{S}, \text{Se}$ ) 作用下的 $M \equiv M$ ( $M = Mo, W$ ) 三键的转化反应

我们率先开展了  $(\mu\text{-R}^1\text{S})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$  及  $(\mu\text{-R}^1\text{Se})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$  与三键化合物  $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}]_2$  反应的研究,发现这是一类非常复杂的  $M \equiv M$  三键转化反应,其产物既涉及三键加成,又涉及三键断裂,产物类型主要取决于  $R$ 、 $R^1$ 、 $E$ 、 $M$  的种类及反应条件。例如<sup>[77]</sup>,当含母体环戊二烯基及含乙酰基环戊二烯基的钼-钼三键化合物  $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{Mo}]_2$  ( $R = \text{H}, \text{MeCO}$ ) 与含苯基的羰基铁硫化物  $(\mu\text{-PhS})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$  在回流的二甲苯中进行反应时,则产生钼-钼双键化合物  $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Mo}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PhS})_2$  (**91**) 和  $(\eta^5\text{-MeCOC}_5\text{H}_4)_2\text{Mo}_2(\text{CO})_2(\mu\text{-PhS})_2$  (**92**); 按照环戊二

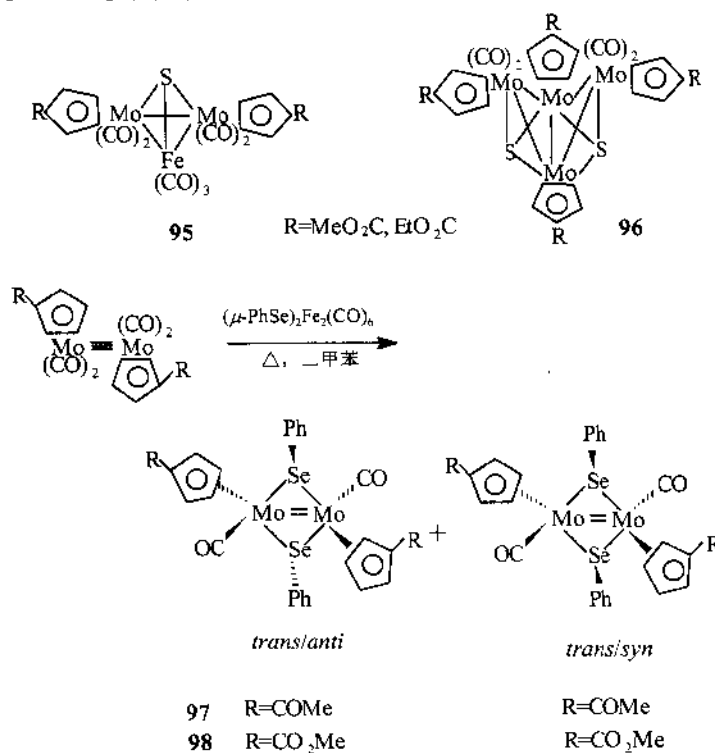
烯基和羰基配体相对于  $\text{Mo}_2\text{S}_2$  四元环的空间取向以及与硫桥原子相连的苯基的空间取向<sup>[78, 79]</sup>, **91** 和 **92** 为 *trans* (反式) / *anti* (反式) 及 *trans/syn* (顺式) 两种异构体的混合物。



此外, 若将含  $\text{MeCO}$  基的 **92** 同  $\text{NaBH}_4$  进行还原反应以及同  $\text{MeMgI}$  进行加成/水解反应, 钼-钼双键不受影响, 分别生成相应有机官能团转化产物 **93** 和 **94**, 它们亦包括 *trans/anti* 及 *trans/syn* 两种异构体<sup>[77]</sup>。

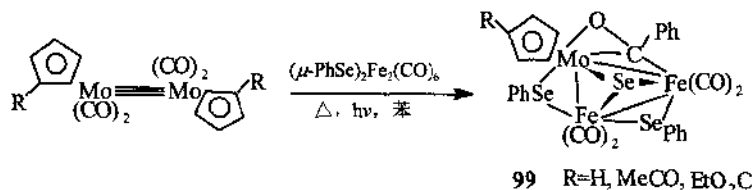


然而如果将钼-钼三键化合物 $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}]_2$ 的取代基 R 改为甲酯基和乙酯基, 然后与含乙基的羰基铁硫化合物 $(\mu\text{-EtS})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ 在沸腾的二甲苯中反应则产生  $\text{Mo}_2\text{FeS}$  化合物  $(\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4)_2\text{Mo}_2\text{Fe}(\mu_3\text{-S})(\text{CO})_7$  ( $\text{R}=\text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}$ ) (**95**)和  $\text{Mo}_4\text{S}_2$  簇合物  $(\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4)_4\text{Mo}_4(\mu_3\text{-S})_2(\text{CO})_4$  ( $\text{R}=\text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}$ ) (**96**)<sup>[80]</sup>。



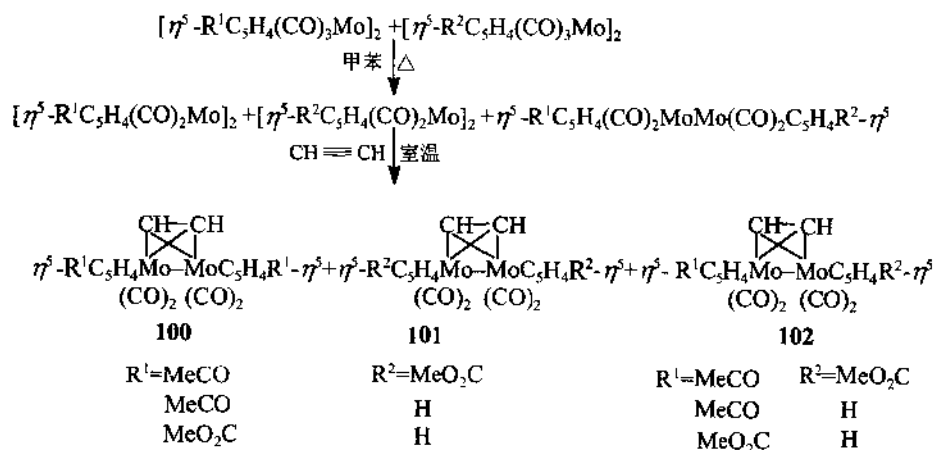
我们进一步发现, 钼-钼三键化合物 $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{Mo}]_2$  ( $\text{R}=\text{MeCO}$ ,  $\text{MeO}_2\text{C}$ )与含苯基的羰基铁硒化合物 $(\mu\text{-PhSe})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ 在沸腾的二甲苯溶液中的反应与和含苯基的羰基铁硫化合物 $(\mu\text{-PhS})_2\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ 的反应类似, 亦产生钼-钼双键化合物, 只是其中的桥连基团不是  $\text{PhS}$  而是  $\text{PhSe}$ , 产物 **97** 和 **98** 也包含 *trans/anti* 及 *trans/syn* 两种异构体<sup>[81]</sup>。

然而更有趣的是, 当金属三键化合物 $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{Mo}]_2$  ( $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{MeCO}$ ,  $\text{EtO}_2\text{C}$ )与 $(\mu\text{-PhSe})\text{Fe}_2(\text{CO})_6$ 的苯溶液在 400W 高压汞灯照射下进行反应时, 发生一类涉及  $\text{Mo}\equiv\text{Mo}$  三键断裂和苯基由  $\text{Se}$  原子迁移至羰基的新奇反应, 生成结构新颖的四面体  $\text{MoFe}_2\text{Se}$  簇合物 $\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{MoFe}_2(\text{CO})_4(\mu_3\text{-Se})[\mu\text{-}\eta^1\text{:}\eta^5\text{-C(O)Ph}][\mu\text{-SePh}]_2$  (**99**)<sup>[81]</sup>。

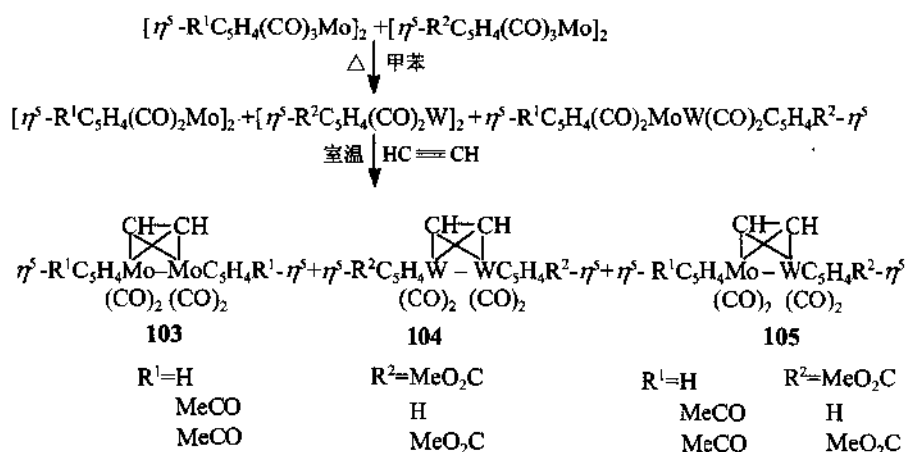


### 2.3.2.3 $\text{M}\equiv\text{M}$ ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ )三键与炔烃的原位(in situ)加成反应

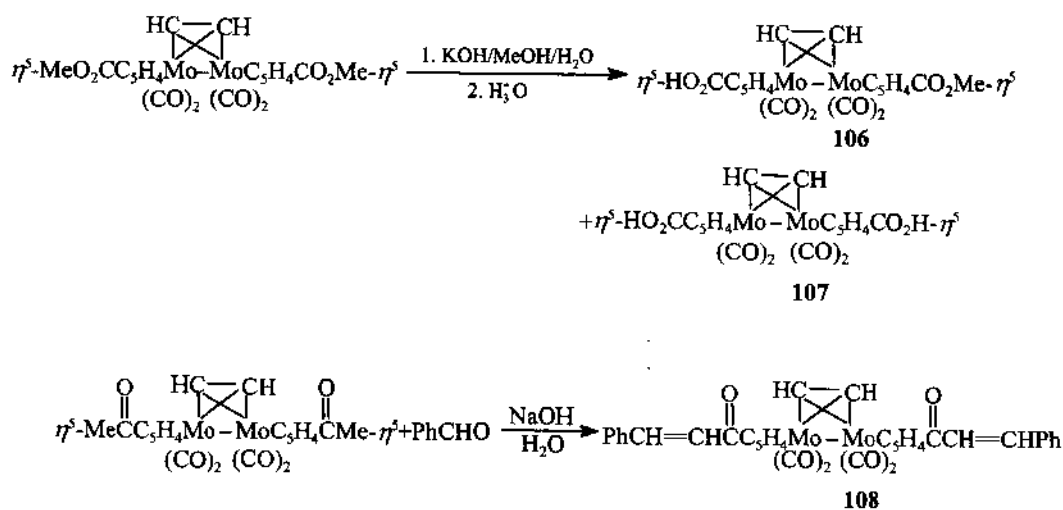
尽管  $\text{M}\equiv\text{M}$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ )三键与  $\text{C}\equiv\text{C}$  三键的加成反应是人们所熟悉的反应<sup>[82~84]</sup>, 但是由  $\text{M}-\text{M}$  单键化合物所产生的  $\text{M}\equiv\text{M}$  三键化合物于原位直接与炔烃的加成反应是我们首次研究并成功地用在  $\text{M}_2\text{C}_2$  和  $\text{MM}'\text{C}_2$  ( $\text{M}, \text{M}'=\text{Mo}, \text{W}$ )四面体簇合物的合成上。第一个成功的例子是, 由含  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  两种  $\text{Mo}-\text{Mo}$  单键化合物 $[\eta^5\text{-R}^1\text{C}_5\text{H}_4(\text{CO})_3\text{Mo}]_2$  和 $[\eta^5\text{-R}^2\text{C}_5\text{H}_4(\text{CO})_3\text{Mo}]_2$  起始, 所产生的  $\text{M}\equiv\text{M}$  三键中间物有三种, 它们分别于原位同乙炔的三键发生加成后可得相应的三种  $\text{Mo}_2\text{C}_2$  四面体簇合物 **100**、**101** 和 **102**<sup>[85]</sup>。其中簇合物 **100** 含  $\text{R}^1$  取代基, **101** 含  $\text{R}^2$  取代基, 而簇合物 **102** 则含  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  两种不同的取代基。



第二个成功的例子是, 由含  $\text{R}^1$  的一种  $\text{Mo}-\text{Mo}$  单键化合物和含  $\text{R}^2$  的一种  $\text{W}-\text{W}$  单键化合物起始, 所产生的金属三键化合物也有三种: 一种化合物含  $\text{R}^1$  和  $\text{Mo}\equiv\text{Mo}$  三键, 另一种含  $\text{R}^2$  和  $\text{W}\equiv\text{W}$  三键, 第三种含  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  和  $\text{Mo}\equiv\text{W}$  三键。它们分别于乙炔反应生成含  $\text{R}^1$  的  $\text{Mo}_2\text{C}_2$  四面体簇合物 **103**、含  $\text{R}^2$  的  $\text{W}_2\text{C}_2$  四面体簇合物 **104** 和含  $\text{R}^1$  及  $\text{R}^2$  的  $\text{MoWC}_2$  四面体簇合物 **105**<sup>[86]</sup>。



上述有机官能团簇合物 **100**~**105** 的合成充分证明, 具拉电子效应的有机官能团对  $\text{M}\equiv\text{M}$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ ) 三键与  $\text{C}\equiv\text{C}$  三键的加成反应没有发生不利的影响, 此外通过官能团转化反应可进一步合成含其他有机官能团的该类簇合物。例如, 在  $\text{KOH}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  体系中对  $\text{R}^2$  为  $\text{CO}_2\text{Me}$  的簇合物 **101** 进行碱性水解, 继以酸化, 则制得含单甲酸基和双甲酸基官能团的簇合物 **106** 和 **107**<sup>[85]</sup>; 又例如,  $\text{R}^1$  为乙酰基官能团的 **103** 可在  $\text{NaOH}$  水溶液中与苯甲醛缩合生成含  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基官能团的簇合物 **108**<sup>[86]</sup>。值得指出的是, **100**~**108** 是迄今合成的首批含有机官能团环戊二烯基配体的  $\text{M}_2\text{C}_2$  和  $\text{MM}'\text{C}_2$  ( $\text{M}, \text{M}'=\text{Mo}, \text{W}$ ) 四面体簇合物。

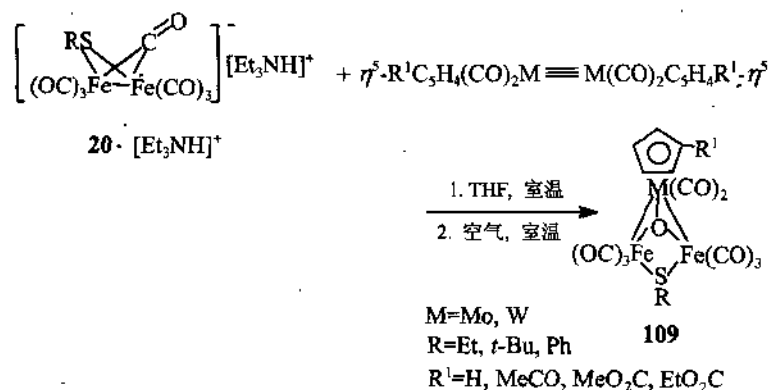


#### 2.3.2.4 涉及 $\text{M}\equiv\text{M}$ ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ ) 三键断裂的新奇成簇反应

我们发现, 当金属三键化合物  $[\eta^5\text{-R}^1\text{C}_5\text{H}_4(\text{CO})_2\text{M}]_2$  ( $\text{M}=\text{Mo}, \text{W}$ ;  $\text{R}^1=\text{H}, \text{MeCO}, \text{MeO}_2\text{C}, \text{EtO}_2\text{C}$ ) 在无氧无水和室温条件下与络负离子 **20** ( $\text{R}=\text{Et}, t\text{-Bu}, \text{Ph}$ ) 的  $[\text{Et}_3\text{NH}]$  盐进行反应, 随后用 TLC 进行分离纯化, 结果令人惊奇的是该反应发生了  $\text{M}\equiv\text{M}$  三键断裂, 所得产物 **109** 只含一个  $\text{M}$  原子并含一个与  $\text{M}$  和  $\text{Fe}$  原子配位的  $\mu_3$ -氧<sup>[87]</sup>。

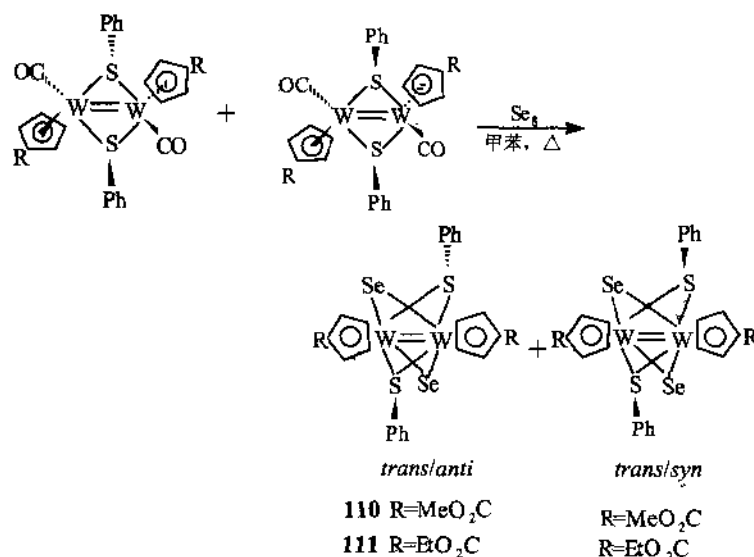
进一步研究表明, 该  $\mu_3$ -氧原子是来自于在空气中用 TLC 分离反应混合物的步骤, 因为如果在惰气干燥箱中进行这一分离操作, 则得不到任何可析离产物。事实上, 过渡金属有机物颇易与空气中的氧生成末端桥连或面式  $\mu_3$ -配位方式的氧化过渡金属有机物<sup>[25, 88, 89]</sup>。

为此, 我们补加了在 TLC 前用空气氧化的一步操作, 结果显著地提高了簇合物 **109** 的产率。此外值得指出的是, 由簇合物 **109** ( $M=Mo$ ,  $R=t-Bu$ ,  $R^1=MeO_2C$ ;  $M=W$ ,  $R=Et$ ,  $R^1=EtO_2C$ ) 的 X 射线单晶衍射分析可以证明, 该簇合物具有一个敞开一边 ( $M-S$ ) 的四方锥簇骨架  $MFe_2SO$ , 其中  $M$  为锥顶,  $Fe_2SO$  平面为锥底,  $t-Bu$  和  $Et$  是以  $\sigma$  键与硫原子相连<sup>[87]</sup>。



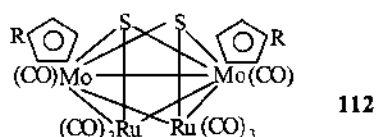
### 2.3.2.5 $M=M$ ( $M=Mo, W$ ) 双键化合物的反应研究

我们在对  $M \equiv M$  三键化合物研究的基础上<sup>[79, 81]</sup>, 进一步研究了  $M=M$  双键化合物的反应。研究表明, 这些双键化合物在同某些试剂的反应中其  $M=M$  双键可以保留, 而在同另一些试剂的反应中其  $M=M$  双键发生了转化。作为前一个典型实例是由  $M \equiv M$  三键化合物衍生的  $M=M$  双键的化合物 *trans/anti* 和 *trans/syn*- $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})(\mu\text{-SPh})]_2$  ( $M=W$ ;  $R=MeO_2C, EtO_2C$ ) 在沸腾的甲苯溶液中同硒粉发生的反应, 所生成的双键保留化合物为 **110** 和 **111**。**110** 及 **111** 也包含 *trans/anti* 和 *trans/syn* 两种异构体, 它们的产生可看作是  $Se$  原子取代  $CO$  和与另一  $M$  原子配位的结果<sup>[90]</sup>。



我们进一步发现,  $M=M$  双键化合物  $[\eta^5\text{-RC}_5\text{H}_4\text{M}(\text{CO})(\mu\text{-SPh})]_2$  ( $M=Mo$ ,  $R=H, MeO_2C$ ) 在沸腾的二甲苯溶液中与  $Ru_3(\text{CO})_{12}$  可生成一类结构新颖的簇合物 **112**<sup>[91]</sup>。





簇合物 **112** ( $R=MeO_2C$ ) 的 X 射线单晶衍射分析表明, 其  $Mo_2S_2Ru_2$  簇核是由两个四面体子簇核  $Mo_2RuS$  共用一个  $Mo-Mo$  单键构成的。该分子具有一个通过  $Mo-Mo$  单键和  $S \cdots S$  连线中点的  $C_2$  对称轴, 形式上簇合物 **112** 可看作是由两个  $Ru(CO)_3$  结构单元对失去两个苯基的起始化合物的  $Mo \equiv Mo$  三键进行加成的结果<sup>[9]</sup>。

## 2.4 结束语

几年来, 我们研究组紧紧围绕“八五”重大项目的子课题“官能团过渡金属双核及多核有机物的化学研究”开展研究工作, 取得了一系列重要成果。以上所介绍的主要是已正式发表的研究成果(其他成果有待进一步总结发表), 概括起来包括以下三个方面: ①对等瓣置换反应进行了系统深入的研究, 发现了双等瓣置换及伴随加合的等瓣置换新模式, 提出了等瓣置换反应的某些新规律, 为设计合成具有一定结构簇骨架和含新型有机配体, 特别是有机官能团配体的金属有机簇合物提供了新方法。②系统深入地对通式为  $[(\mu-RE)(\mu-CO)Fe_2(CO)_6]^-$  ( $E=S, Se, Te$ ) 的三种络负离子的化学进行了研究, 发现了合成  $\mu_4-Se$ 、 $\mu-Te_2-\mu$ 、 $\mu-RSO_2$ 、 $\mu-CS_2$  等新型金属有机簇合物和官能团金属有机化合物的多种重要新反应和新合成方法。③对无机官能团  $M \equiv M$  三键和  $M=M$  双键 ( $M=Mo, W$ ) 及羰基、羟基、酯基等多种有机官能团的转化反应进行了系统深入的研究, 合成了一系列结构新颖、含无机和有机官能团的金属有机簇合物, 丰富了金属有机化学的合成方法学和反应化学。不难想见, 在今后若干年内这一课题仍将成为金属有机化学中一个十分活跃的研究课题, 并将继续出现令人鼓舞的重要成果。

**致谢** 感谢国家自然科学基金对本课题的大力支持。

## 参 考 文 献

- 1 Coucouvanis D. *Acc Chem Rev*, 1991, 24: 1
- 2 Karlin K D. *Science*, 1993, 261: 701
- 3 Vahrenkamp H. In: *Transition Metal Chemistry-Current Problems of General Biological and Catalytical Relevance*. Müller A, Diemann E, Eds. Berlin: Verlag Chemie, 1981. 35
- 4 Muetterties E L, Krause M J. *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1983, 22: 135
- 5 Gibson C P, Bern D S, Falloon S B, Hitchens T K, Cortopassi J E. *Organometallics*, 1992, 11: 1742
- 6 Hoffmann R. *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1982, 21: 711
- 7 Vahrenkamp H. *Comments Inorg Chem*, 1985, 4: 253
- 8 Mlekuz M, Bougeard P, Sayer B G, Faggiani R, Lock C J L, McGlinchey M J, Jaouen G. *Organometallics*, 1985, 4: 2046
- 9 Sutin K A, Li L, Frampton C S, Sayer B G, McGlinchey M J. *Organometallics*, 1991, 10: 2362
- 10 Duffy D N, Kassis M M, Rae A D. *J Organomet Chem*, 1993, 460: 97
- 11 Song L C, Shen J Y, Hu Q M, Han B S, Wang R J, Wang H G. *Inorg Chim Acta*, 1994, 219: 93
- 12 Song L C, Shen J Y, Hu Q M, Huang X Y. *Organometallics*, 1995, 14: 98
- 13 宋礼成, 董育斌, 胡青眉, 伍伯牧, 麦松威. *结构化学*, 1995, 14: 393
- 14 Song L C, Dong Y B, Hu Q M, Huang X Y. *J Coord Chem*, 1999, 47: 369
- 15 Song L C, Li Y K, Hu Q M, Sun J. *J Coord Chem*, 1998, 45: 1
- 16 Song L C, Dong Y B, Hu Q M, Li Y K, Sun J. *Polyhedron*, 1998, 17: 1579
- 17 宋礼成, 董育斌, 胡青眉, 黄小荣, 孙杰. *中国化学会第九届金属有机化学学术讨论会论文摘要集*. 江苏扬州: 1996. 46

- 18 Song L C, Dong Y B, Hu Q M, Gao W Q, Guo D S, Liu P C, Huang X Y, Sun J. *Organometallics*, 1999, 18: 2168
- 19 Song L C, Shen J Y, Hu Q M, Huang X Y. *Polyhedron*, 1995, 14: 2079
- 20 Song L C, Shen J Y, Wu X Y, Hu Q M. *Polyhedron*, 1998, 17: 35
- 21 宋礼成, 董育斌, 胡青眉. 中国化学会第九届金属有机化学学术讨论会论文摘要集. 江苏扬州: 1996. 44
- 22 Song L C, Dong Y B, Hu Q M, Sun J. *Polyhedron*, 1998, 17: 4339
- 23 Song L C, Dong Y B, Hu Q M, Huang X Y, Sun J. *Organometallics*, 1997, 16: 4540
- 24 宋礼成, 董育斌, 胡青眉, 孙杰. 中国化学会第九届金属有机化学学术讨论会论文摘要集. 江苏扬州: 1996. 43
- 25 Gibson C P, Huang J S, Dahl L F. *Organometallics*, 1986, 5: 1676
- 26 Richter F, Vahrenkamp H. *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1978, 17: 444
- 27 Roof L C, Kolis J W. *Chem Rev*, 1993, 93: 1037
- 28 Angelici R J. *Coord Chem Rev*, 1990, 105: 61
- 29 Seyferth D, Song L C, Henderson R S. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 5103
- 30 Mathur P, Ghosh S, Sarkar A, Satyanarayana C V V, Puranik V G. *Organometallics*, 1997, 16: 4392
- 31 Seyferth D, Wornack G B, Dewan J C. *Organometallics*, 1985, 4: 398
- 32 Seyferth D, Wornack G B, Archer C M, Dewan J C. *Organometallics*, 1989, 8: 430
- 33 宋礼成, 颜朝国, 胡青眉, 王如骥, 王宏根. *化学学报*, 1995, 16: 905
- 34 Henriksen L. In *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*. Patai S, Ed. New York: Wiley, 1987. Vol. 2. 393
- 35 Song L C, Yan C G, Hu Q M, Huang X Y. *Organometallics*, 1997, 16: 3769
- 36 Song L C, Yan C G, Hu Q M, Wang R J, Mak T C W, Huang X Y. *Organometallics*, 1996, 15: 1535
- 37 宋礼成, 刘金亭, 刘容刚, 王积涛. *高等学校化学学报*, 1988, 9: 802
- 38 宋礼成, 李宇, 胡青眉, 刘容刚, 王积涛. *化学学报*, 1990, 48: 1180
- 39 宋礼成, 王如骥, 刘金亭, 王宏根, 王积涛. *化学学报*, 1990, 48: 1141
- 40 宋礼成, 胡青眉, 苏正元, 曹希传, 朱进. *高等学校化学学报*, 1995, 16: 905
- 41 Seyferth D, Hoke J B. *Organometallics*, 1988, 7: 524
- 42 Song L C, Lu G L, Hu Q M, Qin X D, Sun C X, Yang J, Sun J. *J Organomet Chem*, 1998, 571: 55
- 43 宋礼成, 王如骥, 李宇, 王宏根, 王积涛. *有机化学*, 1989, 9: 512
- 44 宋礼成, 李宇, 胡青眉, 王积涛, 赵维君, 方延铨, 张书笈, 陆秀菁, 李国炜. *高等学校化学学报*, 1990, 11: 154
- 45 宋礼成, 王如骥, 李宇, 王宏根, 王积涛. *化学学报*, 1990, 48: 867
- 46 Song L C, Yan C G, Hu Q M, Qin X D. *J Chem Research(S)*, 1998, 494; *J Chem Research(M)*, 1998, 2168
- 47 Song L C, Yan C G, Hu Q M, Wang R J, Mak T C W. *Organometallics*, 1995, 14: 5513
- 48 Seyferth D, Hoke J B, Wornack G B. *Organometallics*, 1990, 9: 2662
- 49 Song L C, Hu Q M, He J L, Wang R J, Wang H G. *Chin J Chem*, 1995, 13: 63
- 50 Seyferth D, Wornack G B, Archer C M, Fackler J P Jr, Marler D O. *Organometallics*, 1989, 8: 443
- 51 Seyferth D, Kiwan A M. *J Organomet, Chem*, 1985, 281: 111
- 52 宋礼成, 卡迪亚塔, 王积涛. *有机化学*, 1990, 10: 270
- 53 Song L C, Yan C G, Hu Q M, Wu B M, Mak T C W. *Organometallics*, 1997, 16: 632
- 54 宋礼成. 未发表工作
- 55 宋礼成, 路国梁, 胡青眉, 孙杰. 中国化学会第十届金属有机化学学术讨论会论文摘要集. 湖南长沙: 1998. 49
- 56 Woodward R B, Rosenblum M, Whiting M C. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 3458
- 57 Hart W P, Dong S, Rausch M D. *J Organomet Chem*, 1985, 282: 111
- 58 Togni A, Hayashi T. *Ferrocenes*. Weinheim: VCH, 1995
- 59 Macomber D W, Hart W P, Rausch M D. *Adv Organomet Chem*, 1982, 21: 1
- 60 宋礼成, 申金玉. 官能团环戊二烯基过渡金属有机化合物的研究进展. 钱延龙, 陈新滋主编. *金属有机化学与催化*. 北京: 化学工业出版社, 1997
- 61 Cotton F A, Walton R A. *Multiple Bonds between Metal Atoms*. New York: Wiley-Interscience, 1982. Ch. 5
- 62 Curtis M D. *Polyhedron*, 1987, 6: 759
- 63 宋礼成, 王吉泉. *有机化学*, 1994, 14: 225
- 64 宋礼成. 未发表工作
- 65 Song L C, Hu Q M, Yang J S, Shen J Y. *J Chem Research(S)*, 1998, 344
- 66 Song L C, Yang H, Dong Q, Hu Q M. *J Organomet Chem*, 1991, 414: 137
- 67 宋礼成, 董庆, 胡青眉. *化学学报*, 1992, 50: 193
- 68 Song L C, Dong Y B, Hu Q M, Sun J. *Organometallics*, 1996, 15: 1954

- 69 宋礼成, 董育斌, 陶志福, 胡青眉. 高等学校化学学报, 1996, 17: 1878
- 70 Song L C, Zhang L Y, Tao Z F, Hu Q M, Huang X Y. Polyhedron, 1997, 16: 403
- 71 Li P, Curtis M D. Inorg Chem, 1990, 29: 1242
- 72 Robin F, Rumin R, Petillon F Y, Foley K, Muir K W. J Organomet Chem, 1991, 418: C33
- 73 Braunstein P, Jud J M, Tiripicchio A, Tiripicchio-Camellini M, Sappa E. Angew Chem, Int Ed Engl, 1982, 21: 307
- 74 Williams P D, Curti M D, Duffy D N, Butler W M. Organometallics, 1983, 2: 165
- 75 Curtis M D, Williams P D, Butler W M. Inorg Chem, 1988, 27: 2853
- 76 Song L C, Wang J Q, Hu Q M, Gao W Q, Han B S. Polyhedron, 1997, 16: 481
- 77 Song L C, Wang J Q, Hu Q M, Wang R J, Mak T C W. Inorg Chim Acta, 1997, 256: 129
- 78 Floc'h C Le, Pe'tillon F Y, Pickett C J, Talarmin J. J Organomet Chem, 1990, 390: C39
- 79 Nefedov S E, Posynskii A A, Eremenko I L, Papoyan G A, Rubinshtein L I, Yanovskii A I, Struchkov Yu T. Zh Neorg Khim, 1993, 38: 76
- 80 Song L C, Wang J Q, Hu Q M, Huang X Y. Polyhedron, 1997, 16: 2249
- 81 Song L C, Wang J Q, Hu Q M, Sun J. J Coord Chem, 1997, 42: 63
- 82 Klingler R J, Butler W, Curtis M D. J Am Chem Soc, 1975, 97: 3535
- 83 Bougeard P, Peng S, Mlekuz M, McGlinchey M J. J Organomet Chem, 1985, 296: 383
- 84 Berre-Cosquer N Le, Kergoat R, L'-Haridon P. Organometallics, 1992, 11: 721
- 85 Song L C, Shen J Y, Hu Q M, Huang X Y. Inorg Chim Acta, 1996, 249: 175
- 86 Song L C, Shen J Y, Hu Q M, Liu H, Huang X Y. Polyhedron, 1996, 15: 2915
- 87 Song L C, Fan H T, Hu Q M, Qin X D, Zhu W T, Chen Y, Sun J. Organometallics, 1998, 17: 3454
- 88 Mathur P, Ghose S, Hossain Md M, Vahrenkamp H. J Organomet Chem, 1997, 538: 185
- 89 Mathur P, Ghose S, Hossain Md M, Hitchcock P B, Nixon J F. J Organomet Chem, 1997, 542: 265
- 90 Song L C, Wang J Q, Hu Q M, Huang X Y. J Coord Chem, 1999, 46: 245
- 91 Song L C, Wang J Q, Hu Q M, Huang X Y. Polyhedron, 1996, 15: 4295

## 作者简介



**宋礼成** 1937年7月生于山东省济南市, 1962年毕业于南开大学化学系, 1979~1981年为美国麻省理工学院(MIT)访问学者。教授、博士生导师, 《中国化学》和《化学学报》编委, 曾任美国“Organometallics”(金属有机学报)编委。主持完成国家自然科学基金重大项目、重点项目及面上项目等十几项科研课题, 在金属有机和原子簇化学研究方面取得系列创新性成果, 在国内外重要学术刊物上发表200多篇论文, 1997年获SCI系统论文数全国个人排名第二, 1998年国际论文被引用数全国第一名。参加编写《金属有机化学》等6部著作。1989、1993、1999年分别获国家教育部科技进步(甲类)二等奖, 1993年获高等院校优秀教学成果国家级二等奖, 1992年《金属有机化学》专著获国家级优秀图书奖, 1998年被评为天津市劳动模范, 1999年获国家自然科学基金委员会颁发的首届全国优秀论文作者奖。

工作单位: 南开大学化学系

通讯地址: 天津市南开区卫津路94号

传 真: 022-23504853

邮政编码: 300071

E-mail: lcsong@public.tpt.tj.cn

## 第3章 金属有机化合物参与的碳-碳双键形成的新合成方法学

### 3.1 前言

在有机合成化学中,碳-碳双键的形成反应是非常重要的。特别是合成复杂的有生理活性的天然产物。因此研究碳-碳双键形成的新合成方法学是很有意义的。大家熟知的 Wittig 反应,因发现碳-碳双键的新合成方法,于 1979 年和 Brown 分享诺贝尔化学奖。反应的位置专一性和立体专一性是 Wittig 反应的主要特点,即反应产物烯烃的双键位置就是羰基的位置,并且能够控制立体化学得到一种构型的化合物。由于该反应有这些显著的优点,在发现后的几十年中,获得了巨大的进展,并广泛地应用于天然产物、有生理活性化合物的合成。应用著名的 Wittig 反应,在碳-碳双键的形成中需要三步,即盐的制备、叶立德的制备和羰基化合物反应。

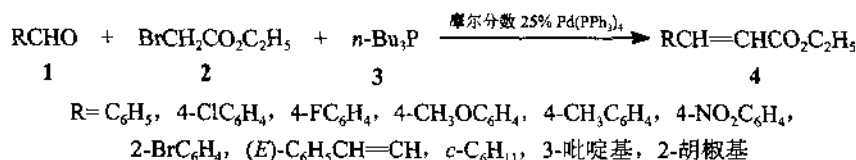
近年来,系列转变反应在有机合成中引起有机合成化学家的兴趣并受到重视,还将作为下个世纪的合成策略<sup>[1]</sup>。系列转变反应即大家熟知的“一锅”反应。其反应的特点是一个简单操作中包括两个或多个转变,达到从简单原料出发合成复杂的化合物的目的。我们研究小组研究了“一锅”法合成碳-碳双键化合物的合成方法学,取得了一些可喜的结果,可以把三步的 Wittig 反应压缩为一步一锅反应,并且产物为高度立体选择性的<sup>[2]</sup>。

### 3.2 金属催化“一锅”法碳-碳双键的合成方法学

碳-碳双键的形成在有机合成中是重要的,通常用著名的 Wittig 反应,但需要盐的制备、叶立德的制备和羰基化合物反应三步。本反应发现,在催化剂(包括 Pd、Zn 和 Cd)和正三丁基膦(肿)的存在下,醛可以和 $\alpha$ -溴代羧酸衍生物(酯、酰胺和腈)“一锅”直接反应,合成碳-碳双键,大大简化了著名的 Wittig 反应,把三步压缩成一步。

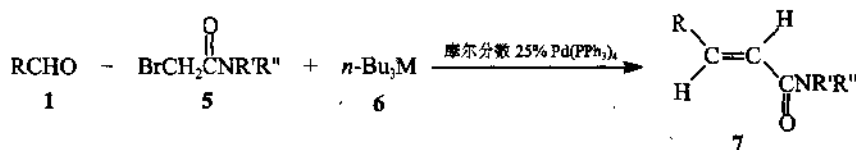
#### 3.2.1 钯催化的碳-碳双键形成反应

近年来有机钯化合物在有机合成中得到广泛地应用,特别是在碳-碳键的形成反应中,过去认为不可能的合成转换反应,在钯的催化下变为可能,并应用于天然产物的合成。然而应用有机钯化合物催化羰基化合物和溴代羧酸酯的烯化反应还是未见载于文献。我们发现,在有机钯催化下有正三丁基膦存在时可以“一锅”法把醛变为烯烃,其反应式如下<sup>[3]</sup>:



反应是高度立体选择性的,优先生成 *E*-异构体。 $E:Z=(100\sim86):(0\sim14)$ ,其中 5 个化合物全部为 *E*-异构体。反应的应用范围较广,醛可以是芳香醛、脂肪醛和杂环醛。和羰基共轭的双键也不影响其反应,产率是 52%~85%。

本方法也能扩展到 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的合成<sup>[4]</sup>。由于 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺是构成某些有生理活性的天然产物的结构单元,因而引起人们的兴趣,其反应式如下:

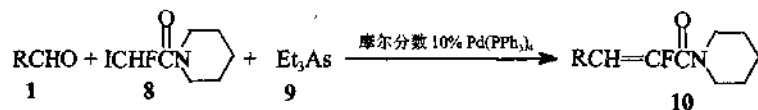


R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-胡椒基, (E)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH

M = P, As

反应是高度立体选择性的,只能得到 E-异构体为唯一产物。在正三丁基膦或正三丁基胂存在下,反应都可以进行,产率在 30%~53%。

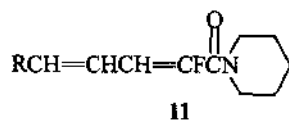
本方法也成功地扩展到合成 $\alpha$ -氟- $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺<sup>[5]</sup>。其反应式如下:



R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, (E)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, 2-呋喃基, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>,

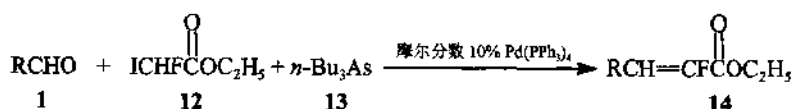
2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-萘基

反应是高度立体选择性的,以 Z-异构体为主,产率在 45%~68%。正三丁基膦也能应用于此反应,但产率较低(40%)。产物中伴有少量脱氟副产物,可以方便地用层析分离。如果反应物为 $\alpha,\beta$ -不饱和醛,则可以得到 $\alpha$ -氟双烯酰胺(11)。



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

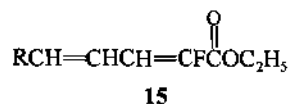
同样,本方法也可应用于 $\alpha$ -氟- $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯的合成。



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

(E)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, 2-呋喃基, *n*-C<sub>3</sub>H<sub>11</sub>

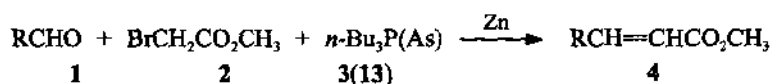
$\alpha$ -氟- $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯是有用的中间体,用于含氟有生理活性化合物的合成<sup>[6]</sup>,引起人们的兴趣,产率在 45%~68%。同样,如果反应物为 $\alpha,\beta$ -不饱和醛,则可以得到 $\alpha$ -氟双烯酸酯(15)。



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

### 3.2.2 锌催化的碳-碳双键形成反应

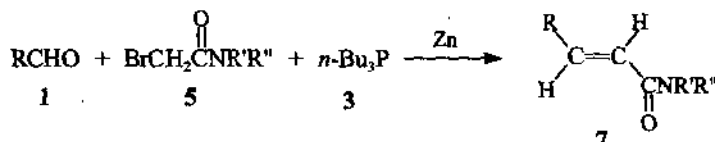
由于锌的价格比钯便宜,处理又方便,用于代替钯可以使反应易于工业。我们发现锌同样能催化上述“一锅”的碳-碳双键形成反应,产率在 57%~97%<sup>[7~10]</sup>。



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
(E)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>, 2-吡啶基.

这一反应大大地简化了传统的 Wittig 反应, 并且是立体专一性的烯化方法<sup>[2]</sup>.

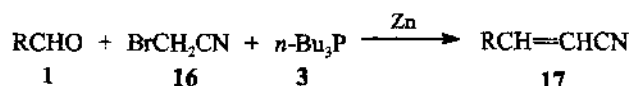
锌催化“一锅”法也能应用于 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的合成, 其反应式如下<sup>[11]</sup>:



R = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-呋喃基, *i*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

和钼催化反应一样, 是高度立体选择性的, 得到的产物是唯一的 *E*-异构体, 产率在 47%~86%.

除了合成 $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯和酰胺外, 本方法也可以扩展到合成 $\alpha,\beta$ -不饱和腈。其反应式如下<sup>[12]</sup>:

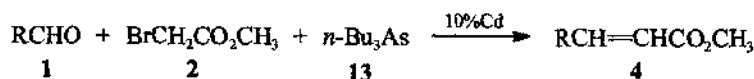


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-呋喃基, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>.

产物为 *E*-和 *Z*-异构体的混合物, 其中以 *E*-异构体为主, *E*:*Z*=(88~68):(12~32), 产率在 55%~77%.

### 3.2.3 钼催化的碳-碳双键形成反应

除了钼和锌可以催化“一锅”法碳-碳双键形成反应, 我们发现钼也可以催化此类反应得到预期的 $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯。其反应式如下<sup>[13]</sup>:



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-呋喃基, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>.

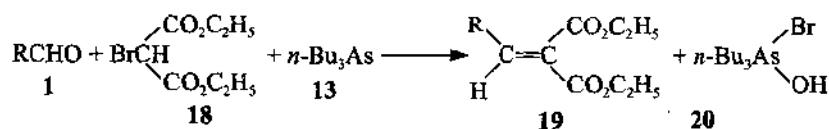
反应是高度立体选择性的, 得到的产物全部为 *E*-异构体。本反应的应用范围也较广, 醛可以是芳香醛、脂肪醛和杂环醛, 产率在 68%~89%.

## 3.3 正三丁基砷参与的“一锅”法碳-碳双键的形成反应

活化的溴化物, 在没有催化剂存在下, 也可以和正三丁基砷发生亲卤反应, “一锅”法形成碳-碳双键。

### 3.3.1 $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯的合成

在中性条件下, 正三丁基砷可以促进溴代丙二酸酯和醛的反应得到 $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯<sup>[14]</sup>。

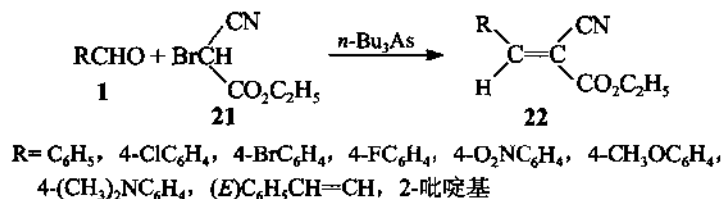


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
2-吡啶基, 2-呋喃基, (E)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CH, *n*-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>.

产率在 68%~96%。

### 3.3.2 $\alpha$ -氰基- $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯的合成

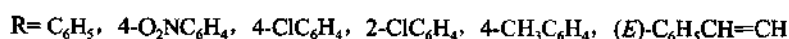
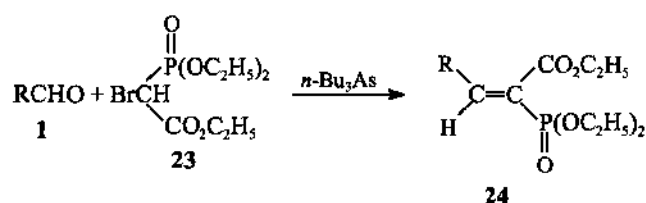
在中性条件下, 正三丁基砷可以促进醛和溴代氰乙酸酯反应, 得到 $\alpha$ -氰基- $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯<sup>[15]</sup>。



反应是高度立体选择性的, 得到唯一的 *E*-异构体, 产率在 76%~96%。

### 3.3.3 $\alpha$ -乙氧羰基- $\alpha,\beta$ -不饱和磷酸酯的合成

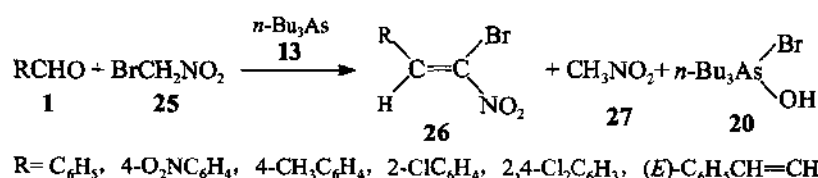
在中性条件下, 正三丁基砷可以促进醛和溴代乙氧羰基磷酸酯的反应, 得到 $\alpha$ -乙氧羰基- $\alpha,\beta$ -不饱和磷酸酯<sup>[16]</sup>。



同样, 反应是高度立体选择性的, 产物为 *E*-异构体, 产率在 62%~92%。本方法比文献报道的方法优越<sup>[16]</sup>, 特别适用于对碱敏感的体系。

### 3.3.4 取代的 1-溴-1-硝基烯烃的合成

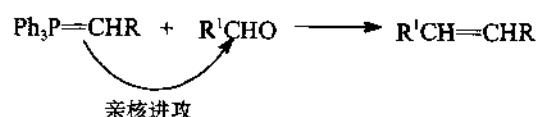
在正三丁基砷存在下, 醛和溴代硝基甲烷反应, 很有趣的是得到 1-溴-1-硝基烯烃, 产率在 62%~69%<sup>[17]</sup>。



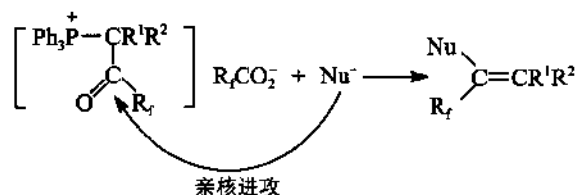
产物经核磁共振鉴定为 *Z*-异构体。值得提出的是, 在此反应中溴仍保留在产物中, 并没有消去, 是制备该类化合物的好方法。

## 3.4 金属有机化合物进攻含氟 $\beta$ 酮基磷盐形成含氟碳-碳双键的合成方法学

著名的 Wittig 反应包括 Wittig 试剂的叶立德碳亲核进攻亲电试剂形成碳-碳双键化合物:



本烯化反应不同于 Wittig 反应的是, 含氟 $\beta$ -酮基磷盐被亲核试剂所进攻, 其结果也形成含氟碳-碳双键化合物。

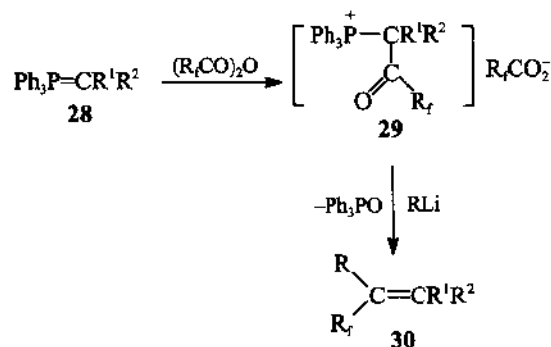


本反应是合成碳-碳双键的新贡献, 特别适用于合成带有各种官能团的含氟碳-碳双键化合物。这些化合物可作为有用中间体用于合成有生理活性的含氟化合物, 并且用通常方法难以制备。例如, 由于全氟烷基强吸电子的影响, 含氟叶立德往往难以和醛酮反应, 未能得到含氟的碳-碳双键化合物。

本反应的新概念是巧妙地应用全氟烷基强吸电子性的结果, 使邻接碳基的碳带正电性, 便于亲核试剂的进攻, 接着消去三苯基氧磷而形成碳-碳双键化合物。亲核试剂可以是各类金属试剂, 例如有机锂试剂、有机锌试剂、有机镁试剂, 这样, 这类反应的应用范围就宽广了。

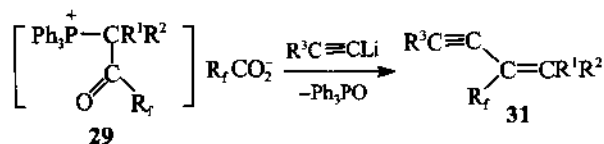
### 3.4.1 有机键试剂和含氟 $\beta$ -酮基磷盐的反应

#### (1) 四取代含氟烯烃的合成



叶立德 **28** 和全氟酸酐可发生酰化反应, 得到关键中间体含氟酮基磷盐 **29**, 有机锂试剂 (如苯基锂、丁基锂) 可以进攻含氟酮基磷盐, 接着消去三苯基氧磷, 同时得到四取代含氟烯烃。此反应应用范围较广,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  可以是烷基、烯丙基、苄基和脂环基, 产率在 42%~70% 之间<sup>[18]</sup>。

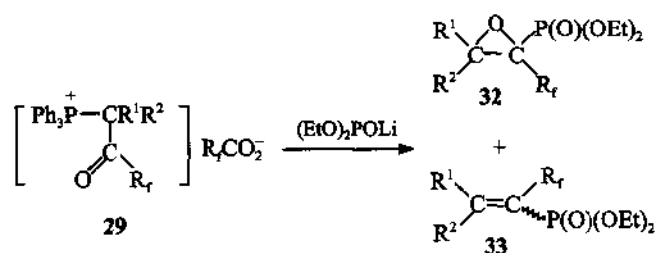
(2) 含氟共轭烯炔的合成 利用炔基锂和关键中间体——含氟 $\beta$ -酮基磷盐 **29** 反应, 可以方便地合成含氟共轭烯炔<sup>[19]</sup>。



此反应应用范围较广,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  可以是烷基、苄基、烯丙基、苄基和脂环基, 产率在 43%~80% 之间。

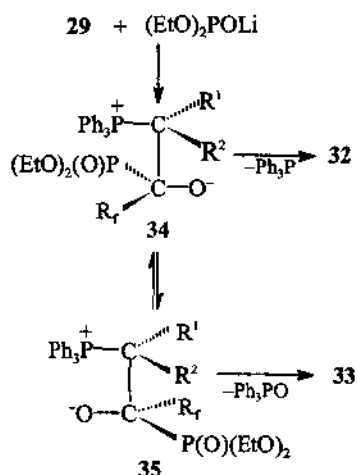
(3)  $\alpha$ -氟烷基乙烯基磷酸酯或 $\alpha$ -氟烷基环氧基磷酸酯的合成 利用含磷锂试剂和含氟 $\beta$ -酮基 **29** 反应, 可以方便地合成 $\alpha$ -氟烷基乙烯基磷酸酯或 $\alpha$ -氟烷基环氧基磷酸酯<sup>[20]</sup>。



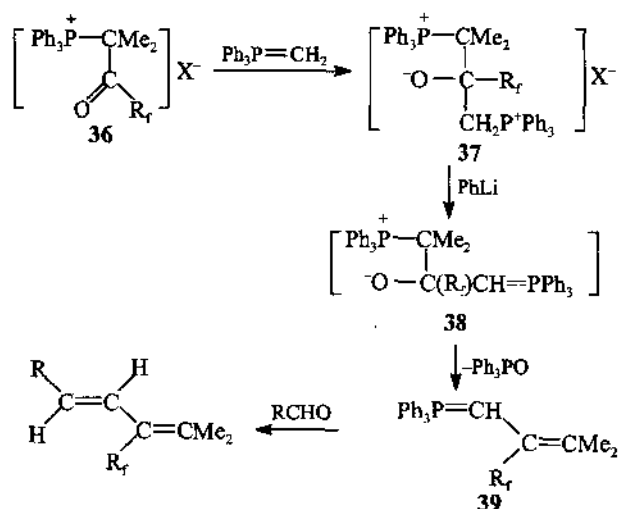


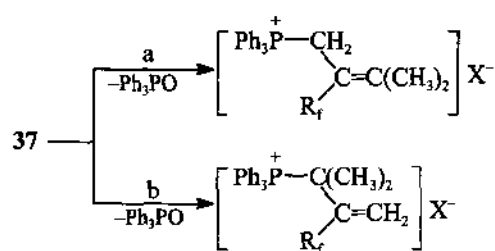
通常得到单一的 $\alpha$ -氟烷基乙烯基膦酸酯，产率在 41%~78%之间。如果  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$ ，同时应用甲基锂作为碱，则可以得到单一的 $\alpha$ -氟烷基环氧基膦酸酯，产率为 42%。

其机理可解释为：反应由含磷锂试剂进攻 29 中的羰基碳开始，形成中间体 34 和 35，两者之间形成平衡。形成 32 和 33 是直接和此过渡态 34 和 35 的相对能量有关。如果  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$ ，过渡态 34 的能量较低， $\text{O}^-$ 进攻邻近的碳原子，消去三苯基磷形成化合物 32。在其他情况， $\text{R}^1$  为较大基团，则过渡态 35 能量较低，消去三苯基氧磷，形成 33。



(4) 全氟烷基共轭双烯的合成 利用亚甲基三苯基磷作为亲核试剂和含氟 $\beta$ -酮基磷盐反应，然后加入  $\text{PhLi}$ ，消去三苯基氧磷，得到一种新的含氟磷叶立德 39。再和醛反应，可以得到全氟烷基共轭双烯<sup>[21]</sup>。

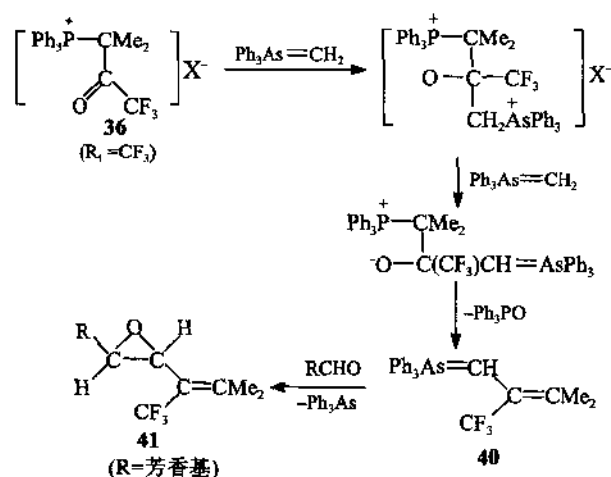




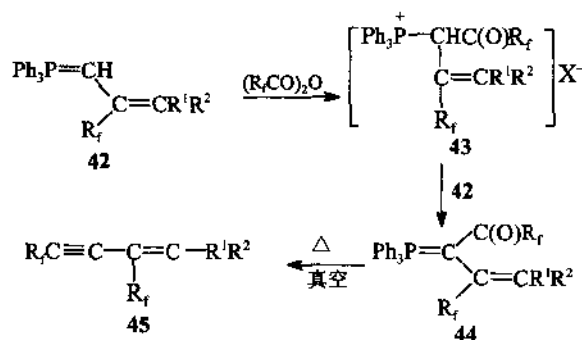
在此反应中, 其中关键步骤是亚甲基三苯基磷对 **36** 的亲核加成以及 **37** 的位置控制消除三苯基氧磷, 在亚甲基三苯基磷加入到 **36** 后, 温度要维持在  $-78^\circ\text{C}$ , 否则要消去三苯基氧磷, 如下式所示, 得到一混合物。

因此, 温度要维持在  $-78^\circ\text{C}$  以避免消去三苯基氧磷, 然后加入  $\text{PhLi}$ , 得到 **38**。再逐渐升温, 消去三苯基氧磷, 只得到 **39**, 这样能位置控制消去三苯基氧磷。然后 **39** 和醛反应得到全氟烷基共轭双烯, 产率为  $20\%\sim 58\%$  之间。

(5) “一锅法”合成反式全氟烷基乙烯基环氧化合物 利用亚甲基三苯基磷作为亲核试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐反应, 得到叶立德, 发生叶立德和磷叶立德之间的交换反应。再和醛反应, 可以得到全氟烷基乙烯基环氧化合物 **41**, 产率的立体选择性好, 只得到反式异构体, 产率为  $35\%\sim 63\%$  之间<sup>[22]</sup>。

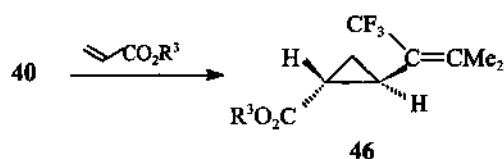


#### (6) 共轭双全氟烷基烯炔的合成

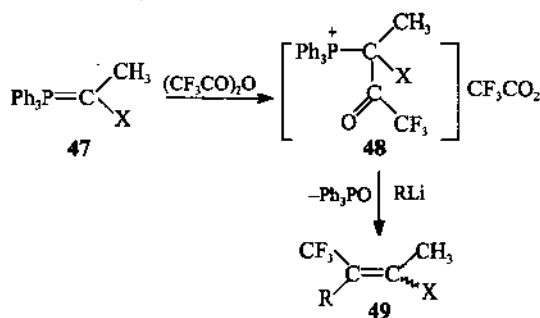


可以按叶立德 **39** 相同的方法来制备叶立德 **42**, 然后用全氟烷基酸酐来酰化, 经过叶立德转换反应, 得到稳定的叶立德 **44**。44 经热裂得到双全氟烷基烯炔 **45**, 产率在  $85\%\sim 94\%$  之间<sup>[23]</sup>。这些化合物是很有用的合成中间体, 用其他方法难以制备。

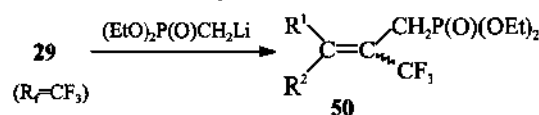
(7) 三氟甲基乙烯基环丙烷的合成 叶立德 **40** 和丙烯酸酯反应可以得到三氟甲基乙烯基环丙烷, 反应是高度立体选择性的, 得到反式异构体为唯一产物<sup>[24]</sup>。



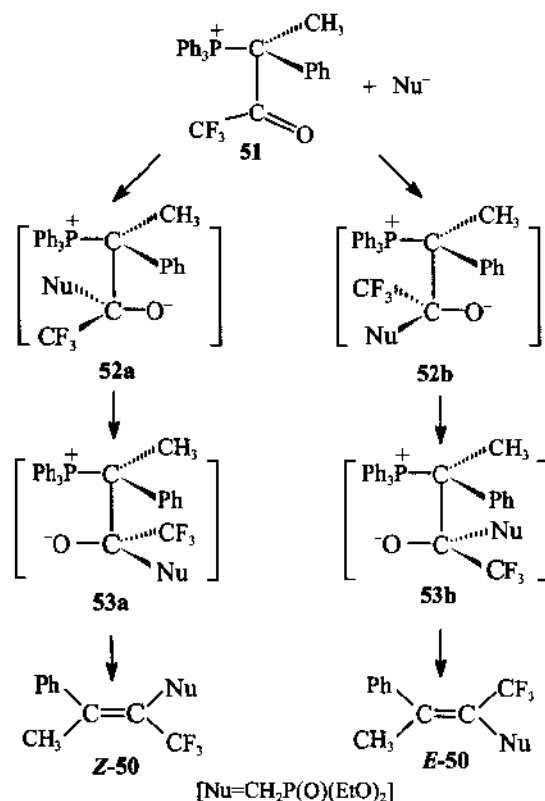
(8) 三氟甲基  $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯和烯醚的合成 当含氟  $\beta$ -酮基磷盐中  $\text{R}^1$  或  $\text{R}^2$  为吸电子基团 (47,  $\text{X}=\text{CO}_2\text{Et}$ ), 或给电子基团 (47,  $\text{X}=\text{OAr}$ ) 时, 锂试剂可以位置专性地进攻邻接全氟烷基的羰基碳, 消去三苯基氧磷得到三氟甲基  $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯<sup>[25]</sup>和烯醚<sup>[26]</sup>, 前者的产率为 40%~66%, 后者的产率为 40%~85%。



(9) 三氟甲基烯丙基磷酸酯的合成 在磷酰基稳定的碳阴离子反应中, 烯丙基磷酸酯占重要位置, 而三氟甲基烯丙基磷酸酯更是特别引起人们的兴趣, 可由磷锂试剂和含氟  $\beta$ -酮基磷盐反应来制备<sup>[27]</sup>。



当  $\text{R}^1=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^2=\text{CH}_3$  时, 只得到 *Z*-异构体。反应的高选择性, 可以如下来解释:

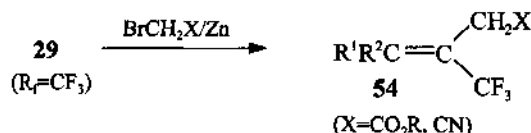


羰基的氧排列在小基团 ( $\text{CH}_3$ ) 和中基团 ( $\text{Ph}$ ) 之间, 大基团 ( $\text{Ph}_3\text{P}^+$ ) 排列于羰基氧的对面, 亲核试剂从背面 (位置较小的一面) 进攻, 形成 52a, 沿着 C—C 旋转后形成 53a, 反

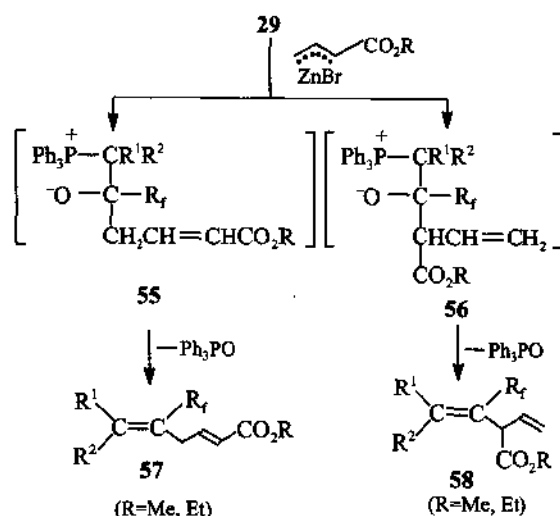
之则形成 **53b**。前者消去三苯基氧磷得 **Z-50**，后者消去三苯基氧磷得 **E-50**。在此处，由于亲核试剂从背面进攻有利，因而最终得到 **Z**-异构体为唯一产物。

### 3.4.2 有机锌试剂和含氟 $\beta$ -酮基磷盐的反应

(1) 三氟甲基 $\beta,\gamma$ -不饱和酸酯和腈的合成  $\beta,\gamma$ -不饱和酸酯和腈在有机合成中是很有用的中间体。利用有机锌试剂和含氟 $\beta$ -酮基磷盐 **29** 反应，可以顺利地得到三氟甲基 $\beta,\gamma$ -不饱和酸酯和腈<sup>[28]</sup>。其产率为 26%~84%。



(2) 全氟烷基 1,4-双烯的合成 不饱和卤代酸酯和锌组成的有机锌试剂和含氟 $\beta$ -酮基磷盐反应，可以得到全氟烷基 1,4-双烯<sup>[29]</sup>。



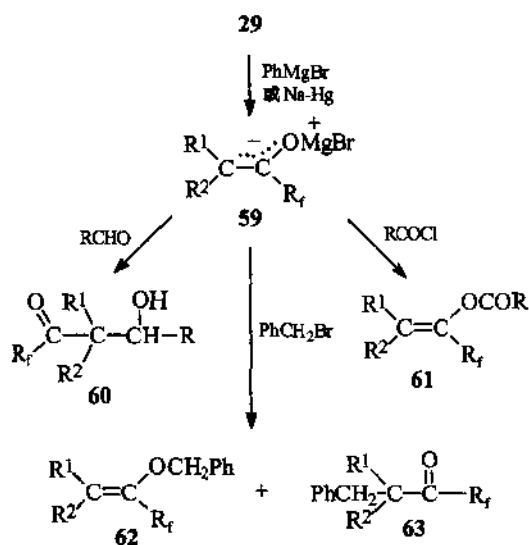
当  $\text{R}_f=\text{CF}_3$  时，两个位置异构体 **57** 和 **58** 都得到，产率为 41%~55%，**57**:**58**=(73~95):

(27~5)。当  $\text{R}_f$  为长的全氟烷基时，只有 **57** 为唯一产物，产率为 37%~43%。因此立体位阻影响了位置异构体的比例。

### 3.4.3 有机磷试剂和含氟 $\beta$ -酮基磷盐的反应

格氏试剂(如  $\text{Bu}^n\text{MgBr}$ 、 $\text{PhC}\equiv\text{CMgBr}$ 、 $\text{PhCH}_2\text{MgCl}$ )和锂试剂一样，作为亲核试剂能进攻含氟 $\beta$ -酮基磷盐，经过消去三苯基氧膦，得到四取代的含氟烯烃。值得注意的是，苯基格氏试剂<sup>[30]</sup>或  $\text{Na-Hg}$  齐<sup>[31]</sup>能和 $\beta$ -酮基磷盐发生还原断裂反应，得到全氟烷基烯醇阴离子 **59**，被亲电试剂捕获得到相应的产物。

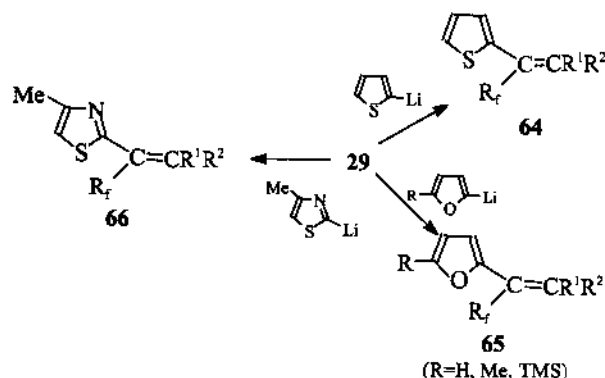
全氟烷基烯醇阴离子 **59** 和醛及酸酐反应，分别得到全氟烷基 $\beta$ -羟基酮 **60**，产率为 82%~88%；全氟烷基烯酯 **61**，产率为 56%~



94%。**59** 和苄溴反应则得到全氟烷基烯醚 **62** 和全氟烷基酮 **63**，产率为 65%。

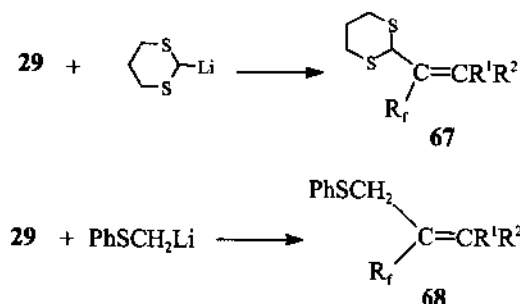
#### 3.4.4 杂环基锂试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应

在杂环化合物中引进氟原子或全氟烷基，可以增进其生理活性而引起人们广泛的兴趣。利用杂环基锂试剂对含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应，可以“一锅”法对杂环化合物引进全氟烷基乙烯基团<sup>[32, 33]</sup>。



#### 3.4.5 含硫锂试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应

含硫含氟合成子 **67** 和 **68** 可以方便地由含硫锂试剂和含氟 $\beta$ 酮基磷盐的反应来制备<sup>[34, 35]</sup>。两者都是有用的合成子，可用于含氟化合物的合成。

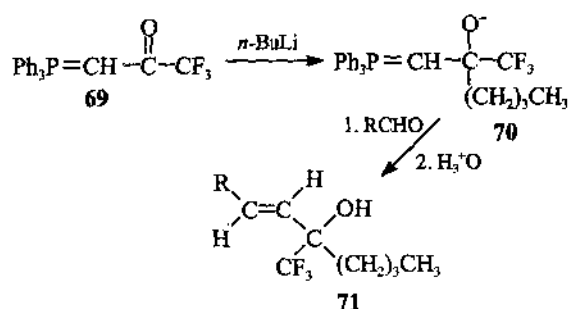


### 3.5 金属有机试剂对含氟叶立德的亲核加成——一种含氟叶立德阴离子的新形成方法及其在有机合成中的应用

具有高活性的叶立德阴离子首先由 Corey 和 Kang 报道，应用仲丁基锂或叔丁基锂作为碱来去掉亚甲基三苯基磷的质子，得到叶立德阴离子并能和不活泼的底物反应。我们发现一种新的叶立德阴离子的形成方法，是由金属有机试剂（例如锂试剂、格氏试剂等）对含氟叶立德进行亲核加成，形成高活性的含氟叶立德阴离子。这种新的叶立德阴离子形成方法，是巧妙地应用全氟烷基强吸电子的结果，使邻接羰基碳带正电性，便于金属有机试剂的进攻，形成叶立德阴离子。这种方法不同于 Corey 的去质子方法，而是由金属有机试剂的亲核加成形成的。这种方法解决了如何把不活泼的难于和醛、酮反应的非常稳定的含氟叶立德用子有机合成。

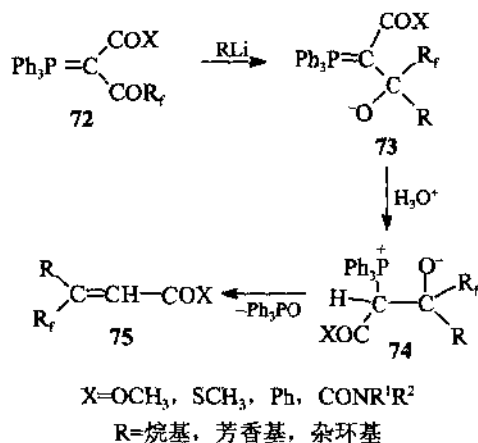
#### 3.5.1 反式- $\alpha$ -三氟甲基烯丙基醇的合成<sup>[36]</sup>

由于三氟甲基强吸电子的结果，使三氟乙酰基亚甲基三苯基磷 **69** 很稳定，难于和醛反应，即使是活性较大的肿叶立德也难于和醛反应<sup>[37]</sup>。当正丁基锂亲核加成于 **69**，得到叶立德阴离子 **70**，活性大就能和醛反应，水解后，得到反式- $\alpha$ -三氟甲基烯丙基醇，产率在 85%~94%之间。



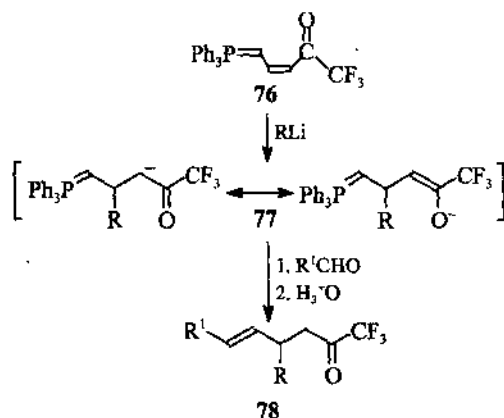
### 3.5.2 全氟烷基 $\alpha,\beta$ 不饱和羰基化合物的合成

全氟双羰基亚甲基三苯基磷 **72**，由于两个羰基强吸电子的结果，是非常稳定的，难于和醛、酮反应，只能在高温、减压下裂解来制备含氟炔烃。利用有机锂试剂，位置专一性地进攻邻接全氟烷基的羰基，没有进攻另一羰基，进行亲核加成，形成叶立德阴离子 **73**，然后质子化并自动消去三苯基磷，可得到全氟烷基 $\alpha,\beta$ 不饱和羰基化合物 **75**<sup>[38]</sup>，产率 90%~97%。产物以 *E*-异构体为主 (*E*:*Z*=(100~67):(0~33))。当产物为 $\alpha,\beta$ 不饱和酰胺时，产率 90%~97%<sup>[39]</sup>。



如果通过叶立德阴离子形成和水解 ( $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$ ) 则得到全氟烷基 $\alpha,\beta$ 不饱和酸 **75** ( $\text{X}=\text{OH}$ )，产率 90%~95%<sup>[40]</sup>。

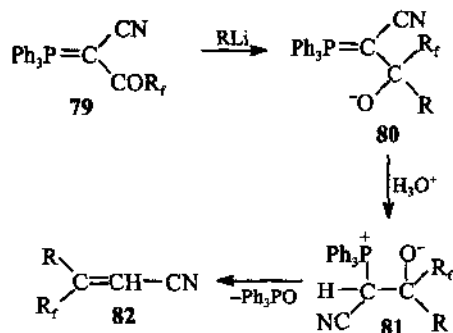
### 3.5.3 三氟甲基 $\gamma,\delta$ 不饱和酮的合成



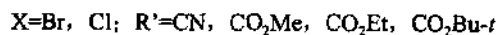
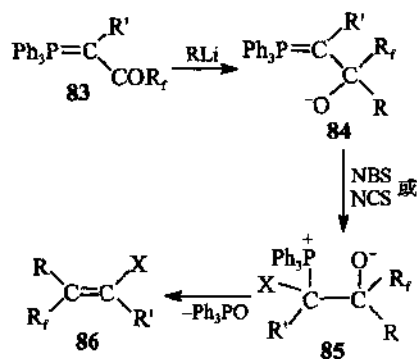
含氟叶立德 **76** 也是很稳定的，难以和醛反应。应用正丁基锂或苯基锂对 **76** 进行亲核加成，得到叶立德阴离子 **77**，和醛反应水解后得到 $\gamma,\delta$ 不饱和三氟甲基酮 **78**，产率在 46%~92%之间<sup>[41]</sup>。

### 3.5.4 全氟烷基 $\alpha,\beta$ -不饱和腈的合成

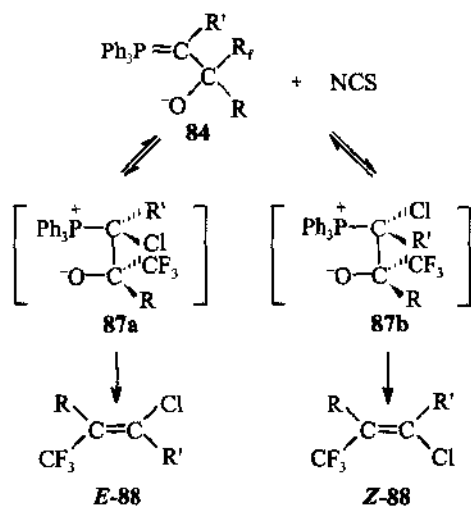
$\alpha,\beta$ -不饱和腈及其含氟化合物是很有用的有机合成中间体。通过叶立德阴离子的形成和质子化反应，可以方便地合成该类化合物，产率 90%~98%，产物以 *E*-异构体为主 (*E*:*Z*=(100~86):(0~14))<sup>[42]</sup>。



### 3.5.5 全氟烷基卤代 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的合成

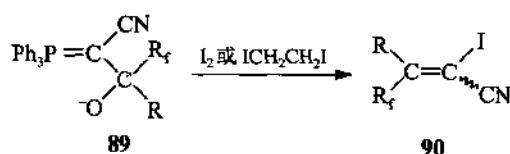


有机锂试剂位置专一性地进攻含氟叶立德 **83**，形成叶立德阴离子 **84**，然后用 NBS 或 NCS 卤化，消去三苯基氧磷，得到全氟烷基溴代或氯代  $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯和腈 **86**<sup>[43, 44]</sup>，产率为 62%~90%。氟化烯烃的取代基对决定反应的立体选择性起决定作用。可用下式来解释<sup>[44]</sup>。



反应由 NCS 对叶立德阴离子的亲电进攻开始, 形成中间体 **87a** 和 **87b**, 两者成平衡。过渡态中间体的能量取决于取代基的相互作用。根据能量平衡, 可趋向于 **87a** 和 **87b**。CF<sub>3</sub> 和 R 基团的位阻大小, 以及与 Cl 和 R' 的相互作用看来控制反应的立体化学结果。当 R' = CO<sub>2</sub>Bu' 时, *E*-异构体的比例随着 R 基团大小的降低而降低 (R = *s*-Bu, *E*:*Z* = 100:0; R = *n*-Bu, *E*:*Z* = 73:27; R = PhC≡C, *E*:*Z* = 30:70)。在第一种情况, 最大的基团 (*s*-Bu, CO<sub>2</sub>Bu') 相互处于反位在中间体 **87a** 中是具有最低的能量, 经过消去三苯基氧磷得到 *E*-异构体。而在最后一种情况, 最大的基团 (CF<sub>3</sub> 和 CO<sub>2</sub>Bu') 相互处于反位在中间体 **87b** 中具有最低的能量, **87a** 和 **87b** 经过消去三苯基氧磷得到二种异构体的混合物。

### 3.5.6 全氟烷基碘代 $\alpha,\beta$ -不饱和羧基化合物的合成

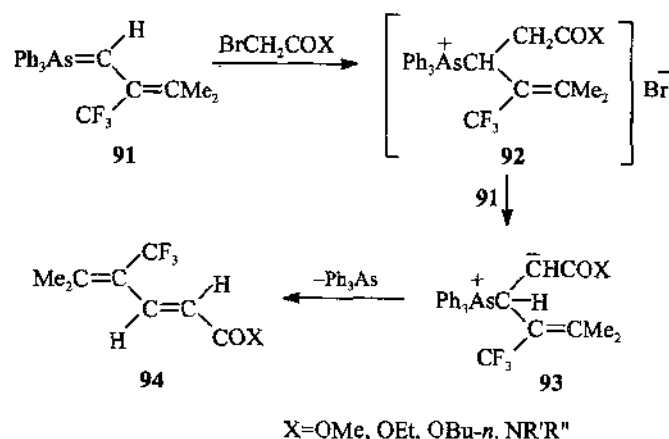


作者企图用 NIS (*N*-碘琥珀酰亚胺) 和叶立德阴离子 **89** 反应, 但未获得成功。然后 **89** 可以用 I<sub>2</sub> 或 ICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I 反应, 得全氟烷基  $\alpha$ -碘代  $\alpha,\beta$ -不饱和酯, 产率 70%~97% 之间<sup>[45]</sup>。

### 3.6 消去三苯基砷形成碳-碳双键的合成方法学

典型的 Wittig 反应是叶立德和羰基化合物反应, 接着消去三苯基氧磷, 形成碳-碳双键化合物。

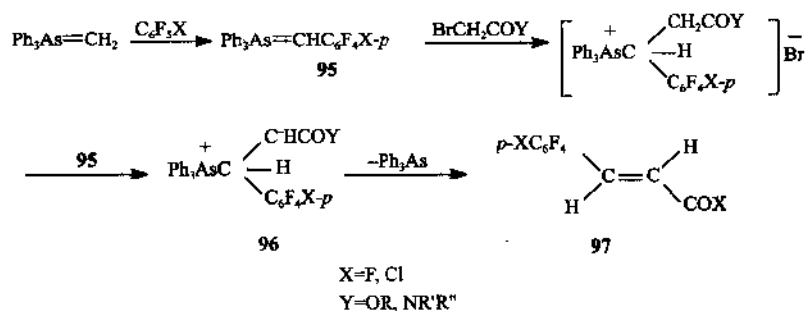
由于三苯基砷是较好的离去基团, 这里发现一种新的不同于 Wittig 反应的碳-碳双键的形成的方法, 是砷叶立德 **91** 和溴代酸酯或酰胺发生反应, 接着消去三苯基砷, 形成碳-碳双键化合物。



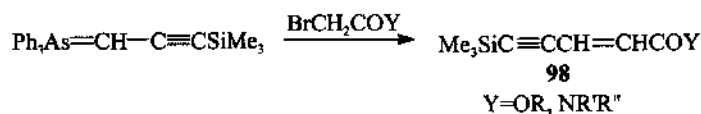
砷叶立德 **91** 可以从亚甲基三苯基砷和含氟  $\beta$ -酮基砷盐来制备。可以用来合成三氟甲基双烯酯<sup>[46]</sup> (产率 43%~69% 之间) 和酰胺<sup>[47]</sup> (产率 45%~85% 之间)。当 **91** 和溴代酸酯或酰胺反应后, 经叶立德交换反应得 **93**, 然后消去三苯基砷得产物 **94**。新形成的碳-碳双键全部为 *E* 式。

五氟苯基或对氯四氟苯基  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺<sup>[48]</sup>和酯<sup>[49]</sup>也可以用类似的方法来制备, 得到的是唯一的 *E*-异构体。





当三甲硅炔基亚甲基三苯基砷和溴代酯或酰胺反应时,可以得到烯炔酸酯<sup>[50]</sup>或酰胺<sup>[51]</sup>,产率中等。

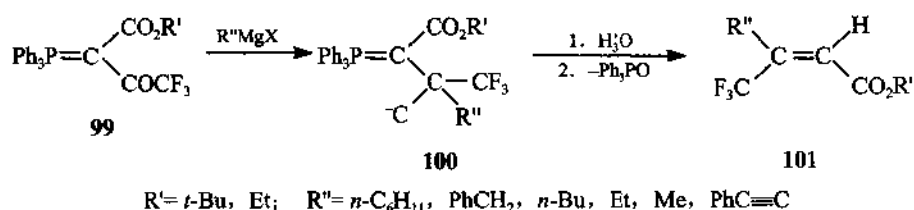


### 3.7 金属有机化合物参与的立体化学控制的烯化合成方法学

在合成具有生理活性的不饱和天然产物中,立体化学的控制是非常重要的。因此发展一种控制立体化学的烯化方法是很有意义的。

#### 3.7.1 通过新型的叶立德阴离子立体化学控制地得到 *Z*-和 *E*-异构体

金属有机化合物和含氟叶立德的亲核加成形成一种新型的叶立德阴离子,然后提供不同的质子供体,可以立体化学控制地得到 *Z*-和 *E*-异构体<sup>[18]</sup>。



当用 5% HCl 溶液对叶立德阴离子 **100** 进行质子化时,可以得到以 *E*-异构体为主的产物。其结果列于表 3-1。

表 3-1 5% HCl 溶液为质子化试剂的结果

化合物	R'	R''	X	温度/℃	产率/%	Z:E
101a	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Br	20	94	0:100
101b	<i>t</i> -Bu	Et	I	0	84	8:92
101c	<i>t</i> -Bu	Me	I	0	89	10:90

当用醋酸对叶立德阴离子 **100** 进行质子化时,则得到以 *Z*-异构体为主的产物。其结果列于表 3-2。

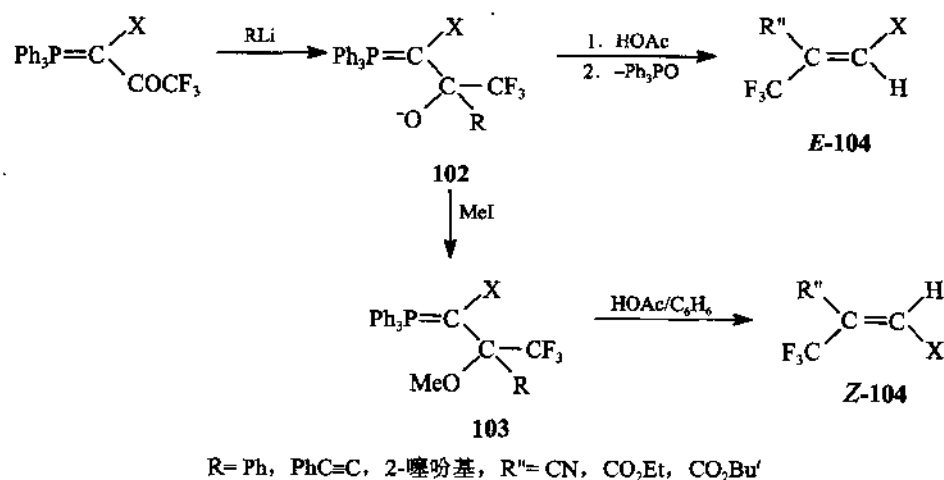
表 3-2 醋酸为质子化试剂的结果

化合物	R'	R''	X	温度/℃	产率/%	Z:E
101b	<i>t</i> -Bu	Et	I	0	81	93:7
101c	<i>t</i> -Bu	Me	I	0	90	92:8
101a	<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Br	20	95	71:29

因此控制质子的供体,可以得到 *E*-异构体或 *Z*-异构体为主的产物,两者可经层析分离,得到纯的 *E*-或 *Z*-异构体,产率在 72%~94%<sup>[52]</sup>。

### 3.7.2 通过叶立德阴离子的甲基化由 *E*-选择性向 *Z*-选择性转换

在合成全氟烷基或三氟甲基  $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯中,大部分方法都是得到 *E*-异构体为主的产物,例如通过含氟  $\beta$ -酮基磷盐<sup>[53]</sup>,通过叶立德阴离子<sup>[54]</sup>。新近发现,通过对叶立德阴离子的甲基化可以由 *E*-选择性向 *Z*-选择性转换<sup>[55]</sup>。



当叶立德阴离子 102 直接质子化,消去三苯基氧磷得到以 *E*-异构体为主的产物 (*E*-104) 时,如果叶立德阴离子 102 首先甲基化得到甲基化产物 103,再在苯中质子化得到以 *Z*-异构体为主的产物 (*Z*-104),产率在 85%~98%。其结果列于表 3-3。

表 3-3 立体控制的合成三氟甲基  $\alpha,\beta$ -不饱和酸酯和腈

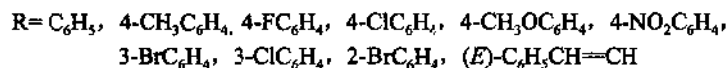
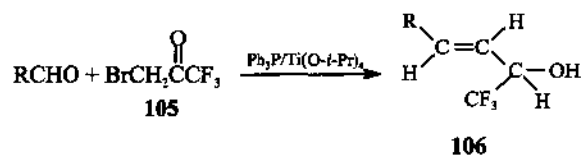
化合物	R	R''	温度/℃	方法 <sup>①</sup>	Z : E	产率/%
104a	PhC≡C	CN	0	A	8 : 92	98
104a	PhC≡C	CN	0	B	92 : 8	93
104b	2-噻吩基	CN	0	A	0 : 100	90
104b	2-噻吩基	CN	0	B	88 : 12	94
104c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-50	A	7 : 93	88
104c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> Bu <sup>t</sup>	-50	B	84 : 16	87

①方法 A: 叶立德阴离子直接质子化; 方法 B: 叶立德阴离子首先甲基化再质子化。

## 3.8 由四异丙氧基钛促进的新型还原烯化反应

### 3.8.1 “一锅”法合成三氟甲基(*E*)-烯丙醇

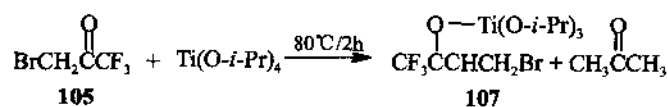
烯丙醇被作为“合成砌块”用于许多有机合成中,特别是用于合成有生理活性的化合物。近年来有机合成化学家对合成含氟烯丙醇很感兴趣。许多合成的方法是存在的,但大都需要多步反应,并且原料不易得到。我们发现,在四异丙氧基钛和三苯基膦存在下,可以“一锅”法合成三氟甲基(*E*)-烯丙醇<sup>[56]</sup>。反应是高度立体选择性的,得到的产物为 *E*-异构体,产率在 54%~99%。



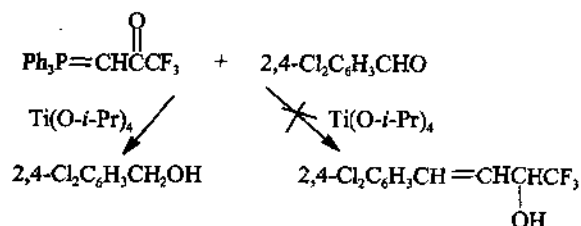
### 3.8.2 反应机理

为了说明和提出反应机理，我们进行了下列实验。

① 实验证明 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 **105** 可以和四异丙氧基钛直接发生反应。当 **105** 和四异丙氧基钛在 80℃ 反应 2h 后，**107** 可以分离和鉴别，然后再和 4-氯苯甲醛在 Ph<sub>3</sub>P 存在下反应，得到预期的产物。同时丙酮也被分离和鉴别。

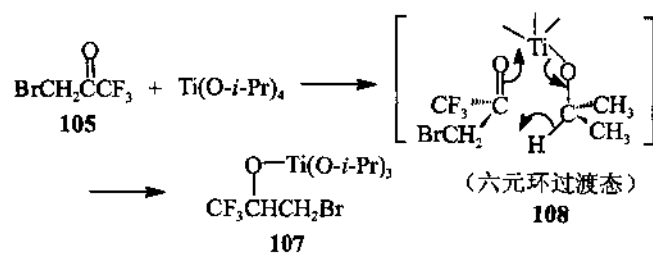


② 三氟乙酰基亚甲基三苯基膦(Wittig 烯化叶立德)在四异丙氧基钛存在下

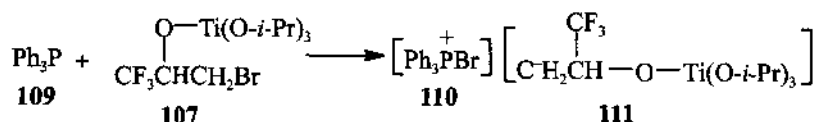


不能和醛反应得到烯丙醇，而醛被四异丙氧基钛还原得到醇（57%）。因此通过 Wittig 叶立德的机理，看来是不合理的。可能的反应机理如下：

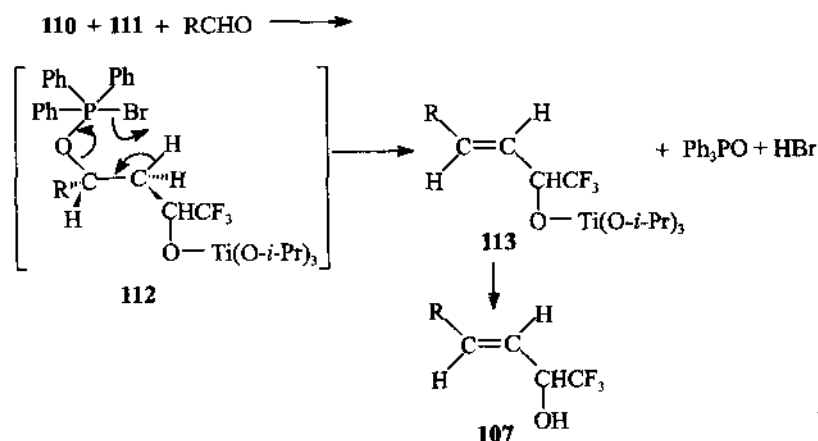
（1）首先四异丙氧基钛和 3-溴-1,1,1-三氟丙酮反应：



（2）其次 Ph<sub>3</sub>P 和 **107** 发生亲卤反应：



（3）接着活性物种 **110**，**111** 和醛反应，形成六元环过渡态 **112**：



最后消去三苯基氧磷和  $\text{HBr}$  得 **113**，经水解得产物 **107**。

### 3.9 结束语

在碳-碳双键形成的反应中，由于有金属有机化合物的参与，使有些反应可以“一锅”“一步”，大大地改进了传统的 Wittig 反应。发现一种不同于 Wittig 反应的烯化反应，是有机金属试剂进攻含氟 $\beta$ 酮基磷盐，接着消去三苯基氧磷，同时形成含氟碳-碳双键化合物。亲核试剂可以是多种有机金属试剂，因此本方法应用范围较广。发现一种新的叶立德阴离子的形成方法，是有机金属试剂对含氟叶立德的亲核加成形成的。能把不活泼的难于和醛、酮反应的含氟叶立德用于有机合成。发现一种不同于 Wittig 反应的烯化反应，由腈叶立德和溴代酸酯和酰胺发生反应，消去三苯基磷，形成碳-碳双键化合物。立体控制地合成含氟不饱和化合物，可以得到 *E*-异构体和 *Z*-异构体，引起人们广泛的兴趣。发现一种由四异丙氧基钛和三苯基磷促进的还原烯化反应。由于含氟药物比不含氟药物活性高，用量少，很多含氟药物的开发和应用正方兴未艾。预期这些由金属有机化合物参与的新的碳-碳双键形成的新合成方法学，可应用于精细有机合成工业、医药工业，为人类创造财富。

### 参 考 文 献

- 1 Tietze L F, Beifus U. *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1993 (32): 131; Tietze L F. *Chem Rev*, 1996 (96): 115
- 2 Shen Y C. *Acc Chem Res*, 1998 (31): 584; *BST Chemtech*, 1990, May, 260
- 3 Shen Y C, Zhou Y F. *Tetrahedron Lett*, 1991 (32): 513
- 4 Shen Y C, Zhou Y F. *Synth Commun*, 1992 (22): 657
- 5 Shen Y C, Zhou Y F. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1992, 3081
- 6 Shen Y C, Zhou Y F. *J Fluorine Chem*, 1993 (61): 247
- 7 Shen Y C, Yang B Z, Yuan G. *J Chem Soc Chem Commun*, 1989, 144
- 8 Shen Y C, Xin Y K, Zhao J H. *Tetrahedron Lett*, 1988 (29): 5119
- 9 Merck J. *Advanced Organic Chemistry*. New York: John Wiley and Sons, 1992. 930
- 10 Fieser and Fieser. *Reagents for Organic Synthesis*. Vol 15. 325; Vol 15. 351
- 11 Zheng J H, Wang Z B, Shen Y C. *Synth Commun*, 1992 (22): 1611
- 12 Zheng J H, Yu Y, Shen Y C. *Synth Commun*, 1990 (20): 3277
- 13 Zheng J H, Shen Y C. *Synth Commun*, 1994 (24): 2069
- 14 Shen Y C, Yang B Z. *J Organomet Chem*, 1989 (375): 45
- 15 Shen Y C, Yang B Z. *Synth Commun*, 1989 (19): 3069
- 16 Shen Y C, Yang B Z. *Synth Commun*, 1993 (23): 3081
- 17 Shen Y C, Yang B Z. *Synth Commun*, 1993 (23): 1

- 18 Shen Y C, Qiu W M. *Tetrahedron Lett*, 1987 (28): 449; Shen Y C, Qiu W M. *Acta Chim Sin*, 1993 (51): 1209
- 19 Shen Y C, Qiu W M. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1987, 703
- 20 Shen Y C, Liao Q M, Qiu W M. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1990, 695
- 21 Shen Y C, Qiu W M. *Tetrahedron Lett*, 1987 (28): 4283
- 22 Shen Y C, Liao Q M, Qiu W M. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1988, 1309
- 23 Shen Y C, Xiang Y J, Qiu W M. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1991, 2965
- 24 Shen Y C, Xiang Y J. *J Chem Res, (S)* 1994, 198
- 25 Shen Y C, Xiang Y J. *J Fluorine Chem*, 1991 (52): 221
- 26 Shen Y C, Xiang Y J. *J Fluorine Chem*, 1992 (56): 321
- 27 Shen Y C, Qi M. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1995, 993
- 28 Shen Y C, Xiang Y J. *J Fluorine Chem*, 1991 (51): 349
- 29 Shen Y C, Gao S, Xiang Y J. *J Fluorine Chem*, 1993 (63): 151
- 30 Shen Y C, Xiang Y J. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1991, 1384
- 31 Shen Y C, Xiang Y J, Qiu W M. *Tetrahedron Lett*, 1991 (32): 4953
- 32 Shen Y C, Liao Q M. *J Fluorine Chem*, 1990 (47): 137
- 33 Shen Y C, Liao Q M. *J Fluorine Chem*, 1996 (76): 41
- 34 Shen Y C, Liao Q M. *J Chem Res, (S)* 1995, 424
- 35 Shen Y C, Liao Q M. *J Fluorine Chem*, 1995 (73): 251
- 36 Shen Y C, Wang T L. *Tetrahedron Lett*, 1989 (30): 7203
- 37 Shen Y C, Fan Z C, Qiu W M. *J Organomet Chem*, 1987 (320): 21
- 38 Shen Y C, Wang T L. *Tetrahedron Lett*, 1990 (31): 5925
- 39 Shen Y C, Gao S. *J Fluorine Chem*, 1993, (61): 273
- 40 Shen Y C, Wang T L. *J Chem Res, (S)* 1993, 490
- 41 Shen Y C, Wang T L. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 3161
- 42 Shen Y C, Wang T L. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1991, 487
- 43 Shen Y C, Qi M. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1992, 3
- 44 Shen Y C, Gao S. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1996, 2531
- 45 Shen Y C, Gao S. *J Fluorine Chem*, 1996, (80): 153
- 46 Shen Y C, Xiang Y J. *Tetrahedron Lett*, 1990 (31): 2305
- 47 Shen Y C, Xiang Y J. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1991, 2493
- 48 Shen Y C, Xiang Y J. *J Fluorine Chem*, 1991, (53): 429
- 49 Shen Y C, Xiang Y J. *Synth Comm*, 1991 (21): 1403
- 50 Shen Y C, Xiang Y J. *Heteroatom Chem*, 1992 (3): 547
- 51 Shen Y C, Xiang Y J. *Synth Comm*, 1991 (21): 1991
- 52 Shen Y C, Gao S. *J Org Chem*, 1993 (58): 4564
- 53 Shen Y C, Xiang Y J. *J Fluorine Chem*, 1991 (52): 221
- 54 Shen Y C, Wang T L. *Tetrahedron Lett*, 1990 (31): 5925
- 55 Shen Y C, Gao S. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1994, 1473
- 56 Shen Y C, Zhang Y M, Zhou Y F. *Chem Commun*, 1998, 2195



## 作者简介

**沈延昌** 1931年10月生于上海市。1953年毕业于上海复旦大学化学系，1967年在中国科学院上海有机化学研究所研究生毕业。1981~1982年在美国麻省理工大学化学系做访问学者；1989~1990年在美国克莱门生大学化学系做访问教授。1986年任中国科学院上海有机化学研究所研究员，博士生导师，1993年任《化学学报》主编。研究领域是应用金属有机化学和元素有机化学开拓新的合成方法学。1979年获

国防科工委重大成果三等奖；1982 年获国家自然科学三等奖；1995 年获中国科学院自然科学一等奖；1999 年获上海市科技进步（基础研究类）一等奖。在国外发表 124 篇学术论文，在国内核心期刊《中国科学》、《化学学报》发表 24 篇学术论文。先后到美国、加拿大、法国、瑞士的大学和公司讲学 18 次。

**工作单位：**中国科学院上海有机化学研究所

**通讯地址：**上海市枫林路 354 号

**电 话：**021-64163300 转

**E-mail：**shenyc@pub.sioc.ac.cn

**邮政编码：**200032

**传 真：**021-64166128

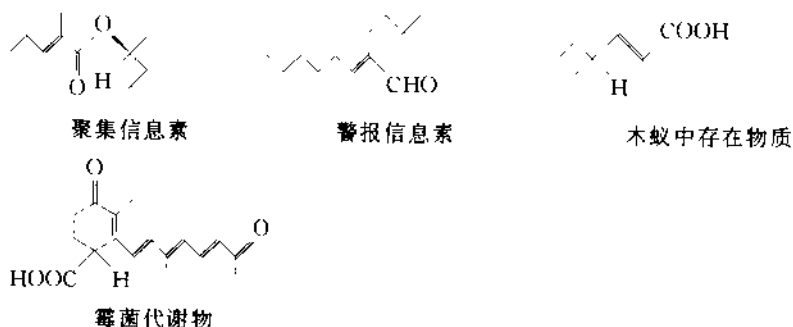
## 第4章 过渡金属及稀土金属参与的硒碲化合物反应化学

元素及金属有机化合物具有多样性的反应性能，近年来的研究热点之一是将两者结合开发多功能试剂。由于许多硒、碲化合物参与的反应常具有良好的化学选择性和立体选择性，因此，本项研究是将铅、锡、硼、卤素等金属或杂原子引入到硒、碲化合物分子中，研制成新型多功能试剂。考虑到在过渡金属催化下的高选择性偶联反应的开发是目前有机合成化学研究的活跃范畴，因此我们利用金属或杂原子取代的硒、碲多功能试剂，在过渡金属催化下进行交叉偶联反应，开发多种形成碳-碳单键的新方法，并用于烯烃的立体选择合成。另一方面，我国有丰富的稀土资源，这对开展稀土金属化合物在有机合成中应用的研究具有十分重大意义。十余年来，有机合成方法中发展最快的热点之一是二碘化钐。它已成为目前广泛使用的单电子转移还原剂和偶联剂。我们曾在  $\text{SmI}_2$  用于硫、硒、碲有机化合物的合成方面做了一些工作。

### 4.1 过渡金属参与的硒碲化合物反应化学

#### 4.1.1 $\alpha$ -及 $\beta$ -芳硒(碲)基- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物合成及其在过渡金属催化下的偶联反应

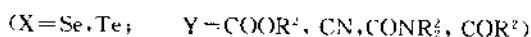
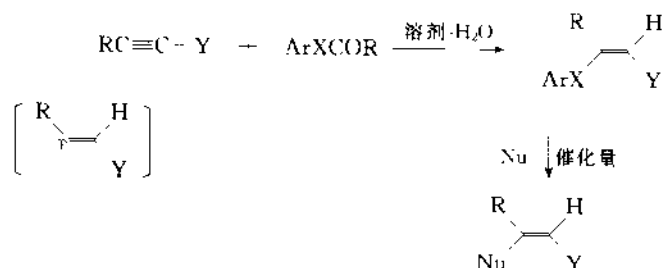
含有吸电子取代基的三取代烯烃是许多天然产物的结构单元，例如



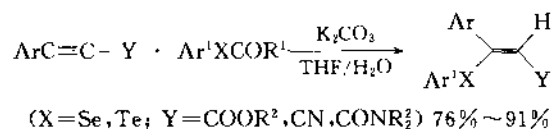
我们首先开发 $\alpha$ -及 $\beta$ -芳硒(碲)基- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物的新合成法，继而又开发了在过渡金属催化下与亲核试剂进行偶联，从而提供取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和酯、醛酮、腈及酰胺的立体选择合成法。

#### (1) $\beta$ -芳硒(碲)基- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物合成及其在过渡金属催化下的偶联反应

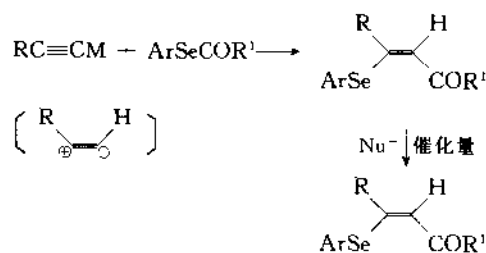
##### ① 模式 1



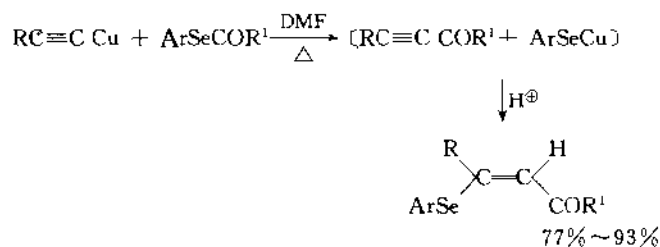
按照上述模式,  $\alpha, \beta$ -炔基化合物与硒代酯或碲代酯在碳酸钾存在下可顺利发生 Michael 加成反应, 提供了多种 *E* 型  $\beta$ -芳硒(碲)基- $\alpha, \beta$ -不饱和化合物的合成<sup>[1~3]</sup>。



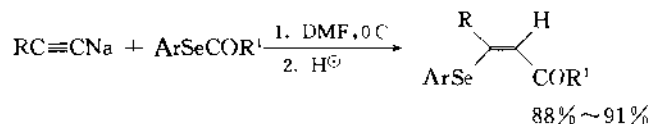
② 模式 2 模式 1 中 R<sup>1</sup>COSeAr 或 R<sup>1</sup>COTeAr 仅作为硒基化或碲基化试剂, 而分子中的 R<sup>1</sup>CO 并未被有效利用。因此设计模式 2, 将酰化和硒(碲)基化反应串联起来, 使 R<sup>1</sup>COSeAr 分子中的 RCO 及 ArSe 均得充分应用<sup>[4]</sup>。



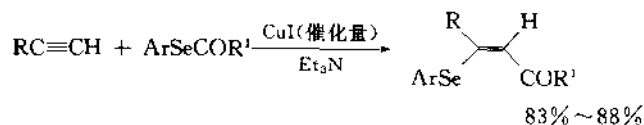
当 M=Cu 时,



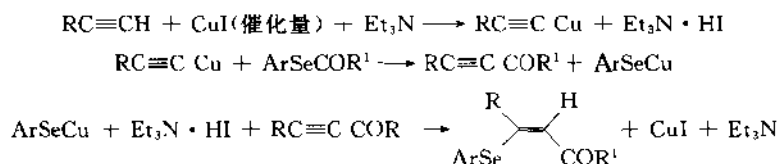
当 M=Na 亦可顺利反应,



若在催化量的 CuI 存在下, 直接利用末端炔烃即可进行上述反应<sup>[4]</sup>。

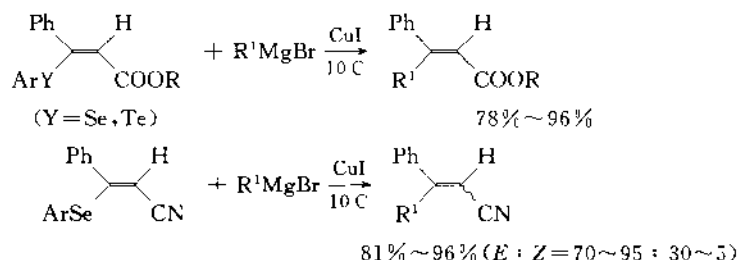


催化循环的反应机理为:



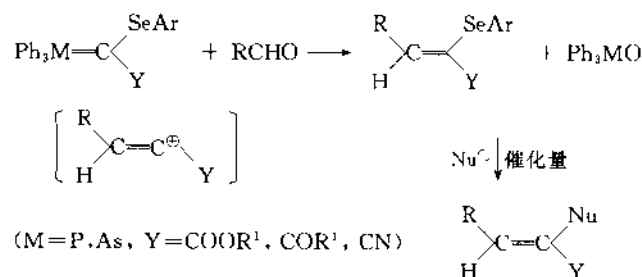


烯基硒(碲)化合物均是重要的合成中间体,在碘化亚铜存在下, $\beta$ -硒(碲)基- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物与 Grignard 试剂可发生偶联反应,提供了双烃基取代的- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物立体选择合成法<sup>[1,5,6]</sup>。

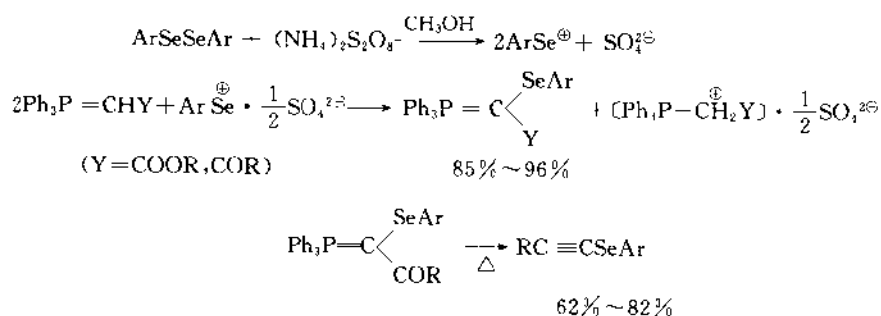


(2)  $\alpha$ -芳硒碲- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应。

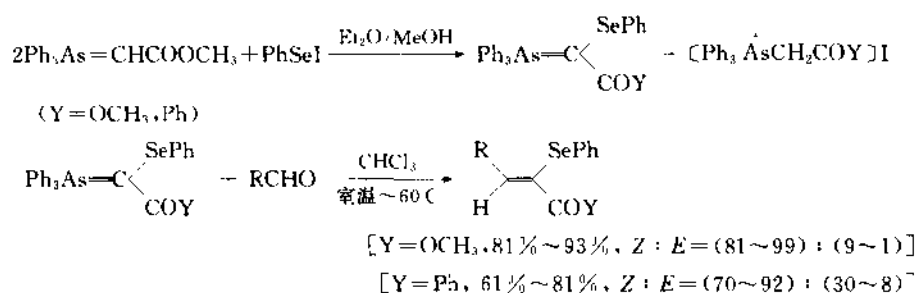
模式:



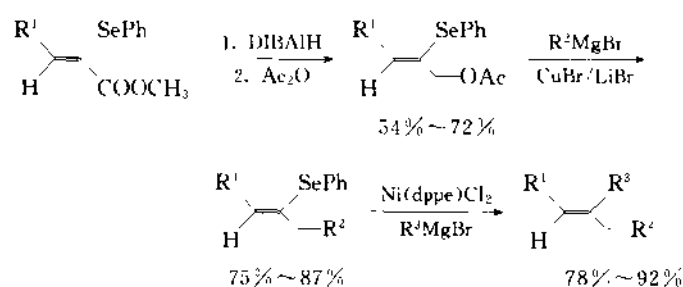
我们首先利用 $\alpha$ -吸电子基取代的磷叶立德与芳基溴化硒或芳硒正离子进行反应,从而合成了一系列 $\alpha$ -芳硒基- $\alpha$ -吸电子基取代的磷叶立德<sup>[7,8]</sup>,但发现了它们由于芳硒基及吸电子取代基均能分散磷叶立德- $\alpha$ -碳的负电荷,以致它们不能发生 Wittig 反应。但 $\alpha$ -芳硒基- $\alpha$ -酰基磷叶立德能顺利发生分子内的 Wittig 反应,从而提供 1-芳硒基炔烃的合成法<sup>[7,9]</sup>。



由于肿叶立德比相应的磷叶立德活泼,利用 $\alpha$ -吸电子基取代的肿叶立德与芳硒卤化物或芳硒正离子反应,首次合成和分离获得了 $\alpha$ -硒基- $\alpha$ -吸电子基取代的肿叶立德<sup>[8,10]</sup>。正如所料,它们能与羰基化合物发生 Wittig 型反应,并应具有良好的立体选择性,优先生成 Z 型 $\alpha$ -硒基- $\alpha,\beta$ -不饱和化合物<sup>[10,13]</sup>。 $\alpha$ -硒基- $\alpha$ -吸电子取代的肿叶立德的 X 射线单晶衍射表明 As—C 键近似于单键, $\alpha$ -碳近似于  $sp^3$  杂化状态,进一步证实了肿叶立德的活性高于相应的磷叶立德<sup>[14,15]</sup>。



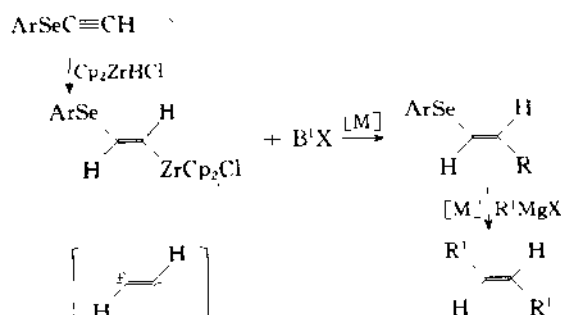
$\alpha$ -芳硒基- $\alpha,\beta$ 不饱和化合物亦可用于三取代烯烃的立体选择合成。



式中 dppe 为双三苯膦基乙烷 (ditriphenylphosphinylethane), 分子式为  $\text{ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{Pph}_3$ 。

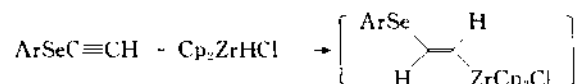
#### 4.1.2 $\beta$ -芳硒基烯基锆化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应

##### (1) 模式 1

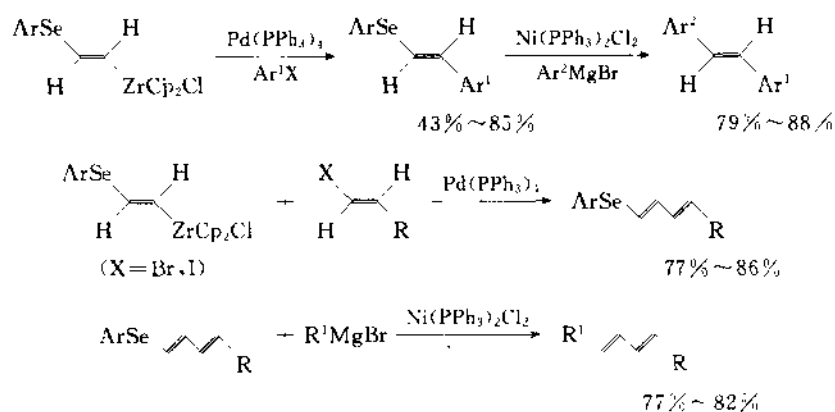


式中 Cp 为环戊二烯基。

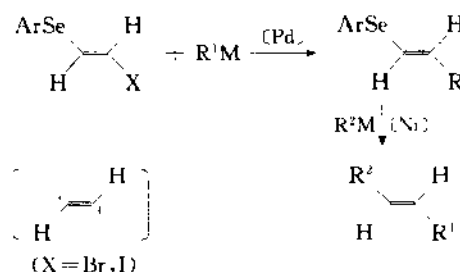
芳硒基乙炔能顺利进行锆氢化反应, 反应具有良好的区域选择性和立体选择性, 可合成 *E* 型  $\beta$ -芳硒基烯基锆化合物<sup>[16]</sup>。



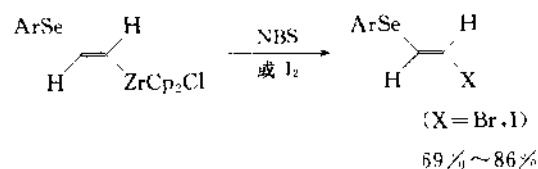
$\beta$ -芳硒基烯基锆化合物在过渡金属催化下可分别与卤代烃及 Grignard 试剂发生交叉偶联反应, 提供 *E* 型双取代烯烃及共轭双烯的有效合成法<sup>[16,17]</sup>。



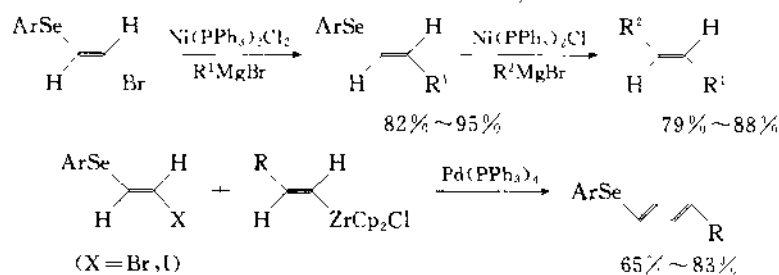
## (2) 模式 2



但 $\alpha$ -卤乙烯基硒化合物不易立体选择合成,若利用 $\beta$ -(芳硒基)烯基锆化合物进行卤代反应,即可立体选择地形成 $E$ 型 $\alpha$ -卤乙烯基硒化物<sup>[18]</sup>。



2-溴乙烯基硒化物在 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 催化下与两种 Grignard 试剂分别进行交叉偶联反应,亦可提供 $E$ 型双取代烯烃的立体选择合成<sup>[19,20]</sup>。进一步与烯基锆试剂偶联提供 $E,E$ -共轭双烯的立体选择合成法<sup>[21,22]</sup>。

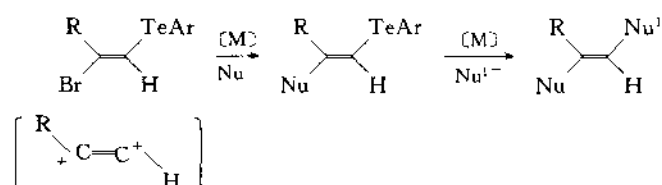


4.1.3 *Z* 型及 *E* 型  $\beta$ -溴代烯基碲化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应

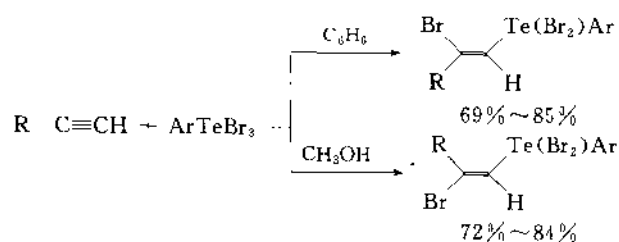
模式:



以 *E* 型为例:

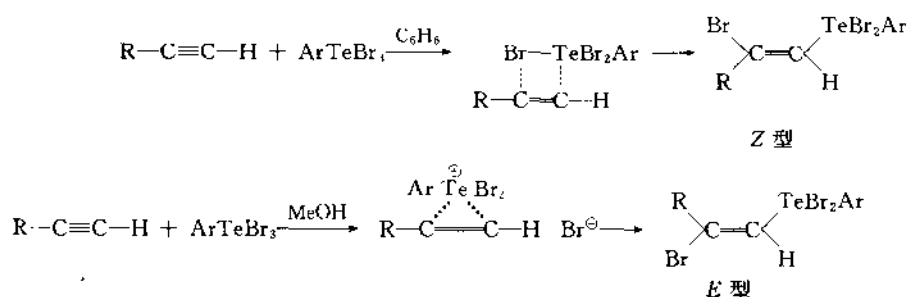


*Z* 型及 *E* 型  $\beta$ -溴代烯基碲化合物的立体调控合成。末端炔烃与  $\text{ArTeBr}$  进行反应, 不能顺利地生成  $\beta$ -溴乙烯基碲化合物。考虑到  $\text{ArTeBr}_3$  比  $\text{ArTeBr}$  稳定, 实验结果表明它们能顺利发生加成反应。并发现利用溶剂的极性不同可进行立体调控。在非极性溶剂苯中, 优先生成 *Z* 型产物, 在极性溶剂甲醇中优先生成 *E* 型产物<sup>[23]</sup>。

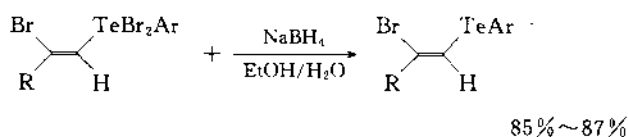


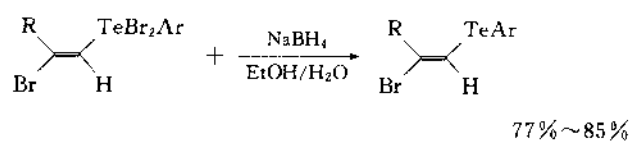
产物构型经核磁二维谱及单晶 X 射线衍射所证实。

反应机理: 在非极性溶剂中按四元环过渡状态同步顺式加成进行。在极性溶剂首先生成碲三元环正离子中间体, 继而  $\text{Br}^-$  由反位进攻<sup>[23]</sup>。

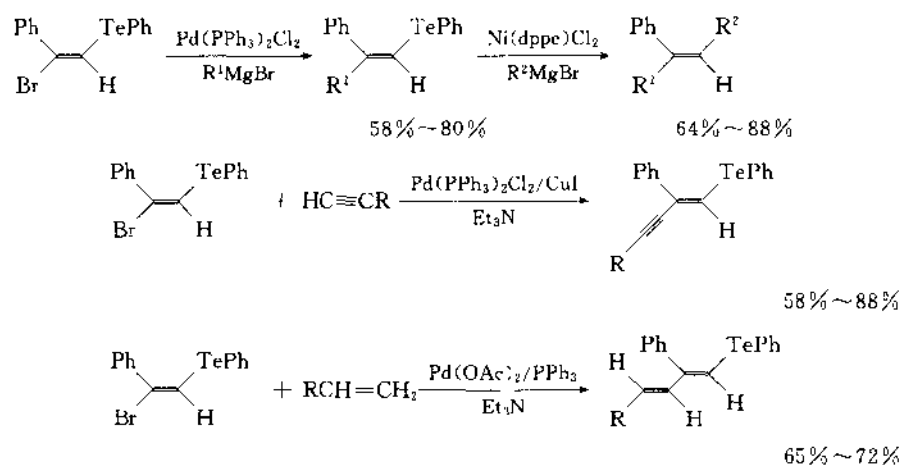


上述二溴碲化物甚易被  $\text{NaBH}_4$  还原脱溴, 从而立体调控合成 *Z* 型及 *E* 型  $\beta$ -溴乙烯基碲化物<sup>[23]</sup>。



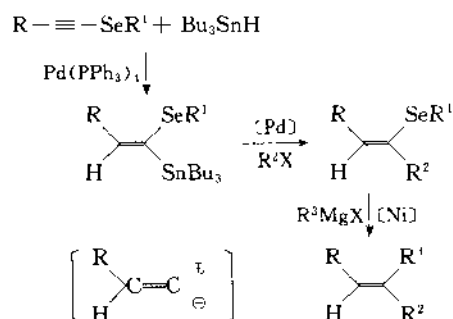


利用 *Z* 型或 *E* 型  $\beta$ -溴乙烯基碲化物分子中 Br 与 PhTe 的活性差异, 在过渡金属催化下, 它们可与两种 Grignard 试剂分别进行交叉偶联反应, 提供了三取代烯烃、共轭烯炔及共轭双烯的立体选择合成法<sup>[23,24]</sup>。

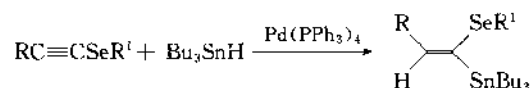


#### 4.1.4 *E* 型 $\alpha$ -芳硒基烯基锡烷的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应

##### (1) 模式 1

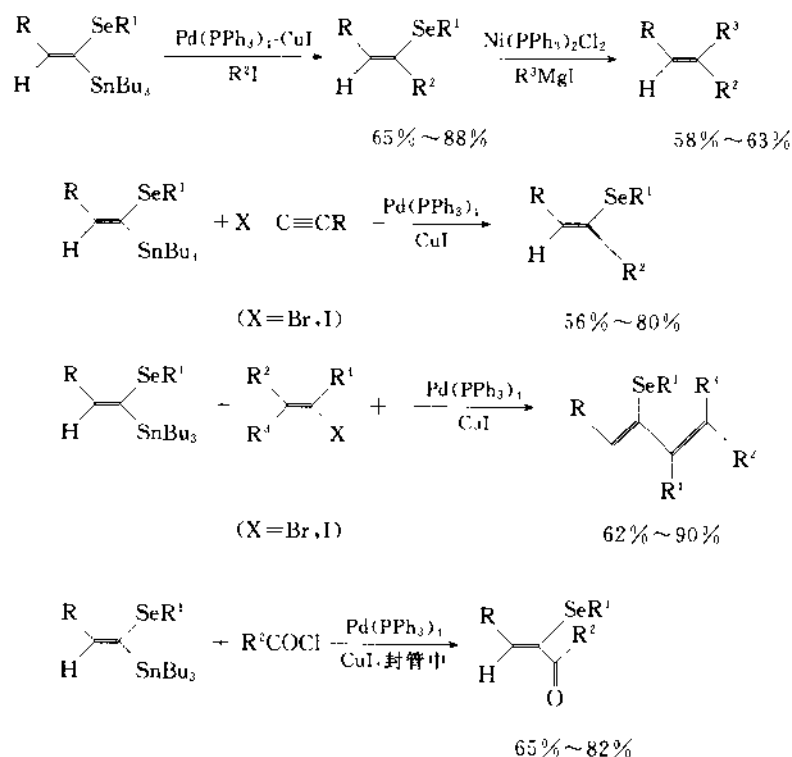


1-炔硒基炔烃在钯催化下能顺利进行锡氢化反应, 反应具有良好的区域选择性和立体选择性<sup>[25]</sup>。

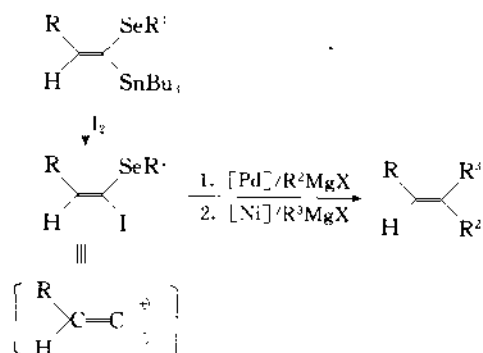


$\text{R}^1\text{Se}$  和  $\text{Bu}_3\text{Sn}$  具有不同的极性, 在过渡金属催化下, 它们可以与卤代烃及 Grignard 试剂分别进行交叉偶联反应, 提供三取代烯烃、共轭烯炔、共轭双烯的立体选择合成法<sup>[26~29]</sup>。

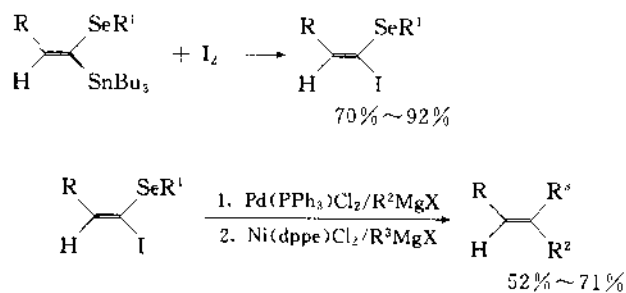
若在过渡金属催化下与酰氯在封管中反应, 提供 *Z* 型  $\alpha$ -炔硒基- $\alpha,\beta$ -不饱和酮的简便合成法<sup>[30]</sup>。



## (2) 模式 2



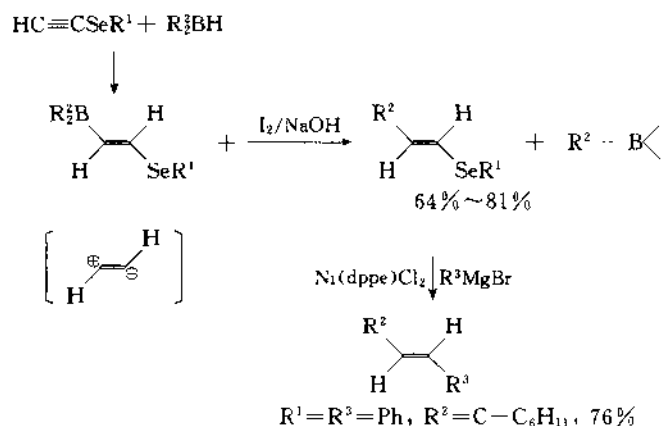
*E* 型  $\alpha$ -芳硒基烯基锡烷甚易被碘化, 形成 *E* 型  $\alpha$ -碘烯基硒化物。它在过渡金属催化下可以与两种 Grignard 试剂进行偶联反应, 从而提供三取代烯烃的立体选择合成法<sup>[31]</sup>。



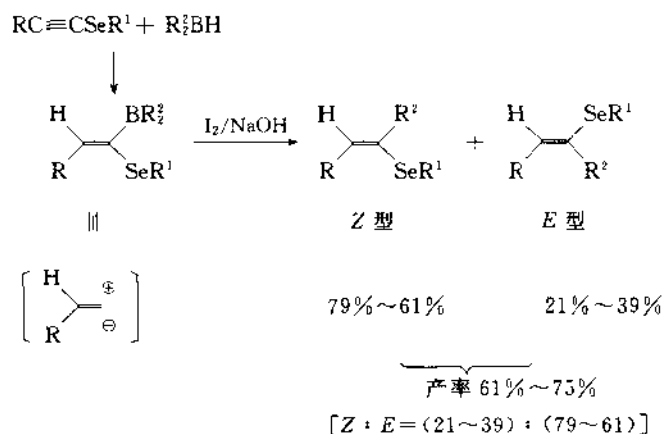
#### 4.1.5 $\alpha$ -及 $\beta$ -烃硒基烯基硼化合物的合成及其在过渡金属催化下的偶联反应

(1) 烯基硼化物的硼原子连有可重排的烃基时, 可发生烃基由硼原子重排到相邻碳原子上的亲核重排。

① 模式 1 1-烃硒基乙炔与双环己基硼烷发生硼氢化反应, 区域选择和立体选择地生成 *E* 型 $\beta$ -烃硒基烯基硼化合物, 继而在碱性条件下用碱处理, 则发生环己基由硼原子向碳原子的重排, 生成 *E* 型烯基硒化合物<sup>[31]</sup>。

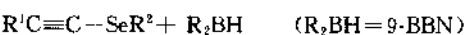


② 模式 2 1-烃硒基内炔进行上述硼氢化反应, 其区域选择性正好相反, 优先生成 *Z* 型 $\alpha$ -烃硒基烯基硼化合物, 继而在碱性条件下用碱处理, 生成 *E* 型及 *Z* 型烯基硒化合物<sup>[32]</sup>。

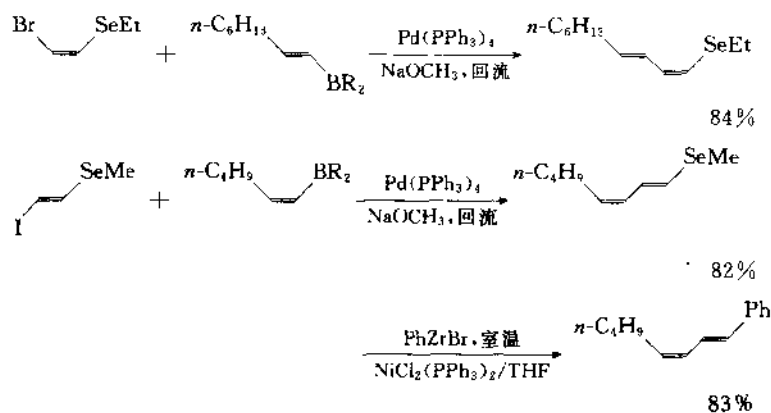


(2) 烯基硼化物的硼原子连结的基团不能发生重排时, 此时的一 $\text{BR}_2$ 基团可在过渡金属催化下发生多种形成 C-C 键的交叉偶联反应。

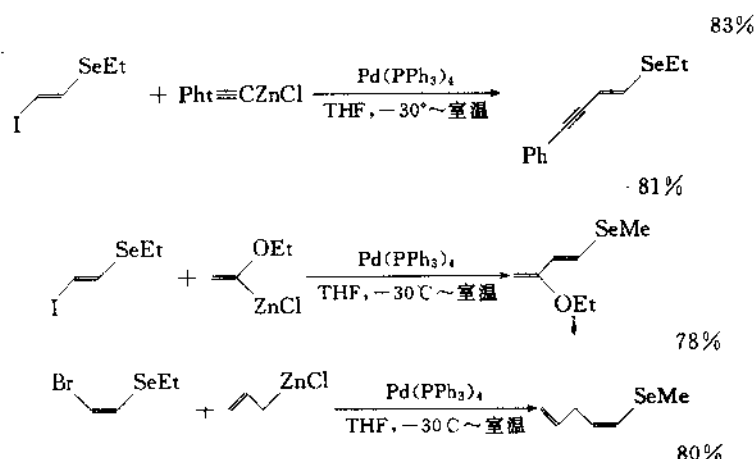
① 模式 1 1-烃硒基内炔与 9-BBN 进行硼氢化反应, 继而在钯催化及醇钠存在下可与卤代烃发生偶联, 或首先与卤化亚铜进行金属变换反应, 继而与卤代烃偶联, 均可提供 *Z* 型烯基硒化合物立体选择合成法<sup>[33,34]</sup>。


$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{C}\equiv\text{CSeR} + \text{HBR}_2 \xrightarrow{\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{R}_2\text{B}-\text{C}=\text{CH}-\text{SeR} \end{array} \begin{array}{l} \xrightarrow[2. \text{I}_2]{1. \text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{SeR} \\ | \quad | \\ \text{I} \quad \text{H} \end{array} \\ 54\% \sim 70\% \\ \\ \xrightarrow[2. \text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}]{1. \text{Br}_2} \begin{array}{c} \text{Br} \quad \text{Se} \\ | \quad | \\ \text{R}^1 \quad \text{H} \end{array} \\ 63\% \sim 77\% \end{array} \\
 \\
 (\text{R}^1 = \text{H 或 烃基}) \left[ \text{HBR}_2 = \text{HB} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right] \\
 \\
 \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{SeR} \\ | \quad | \\ \text{I} \quad \text{H} \end{array} \equiv \left[ \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{C}=\text{CH} \\ | \quad | \\ \text{I}^- \quad \text{H}^+ \end{array} \right]^\ddagger, \quad \begin{array}{c} \text{Br} \quad \text{SeR} \\ | \quad | \\ \text{R} \quad \text{H} \end{array} \equiv \left[ \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{SeR} \\ | \quad | \\ \text{C}=\text{CH} \\ | \quad | \\ \text{Br}^- \quad \text{H}^+ \end{array} \right]^\ddagger
 \end{array}$$

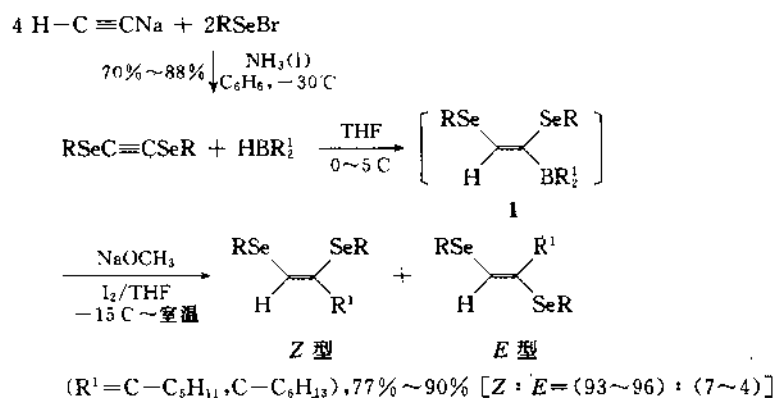
$\beta$ -卤代烯基硒化合物是重要的有机合成中间体,它在钯催化下可与烯基硼化合物及有机锌化合物偶联,提供共轭二烯、共轭烯炔及1,4-二烯的立体选择合成法<sup>[38,39]</sup>。



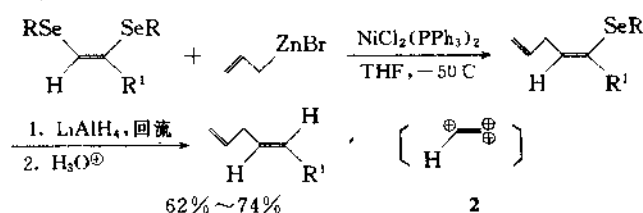




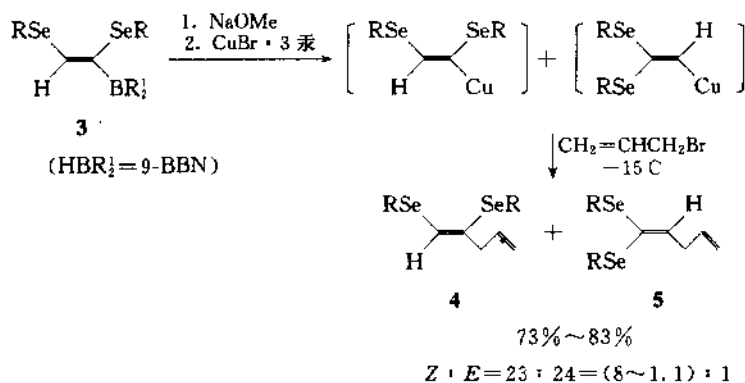
双烃硒基乙炔易由乙炔钠与烃硒基溴化物在液氨中反应制得，它与双环戊基或双环己基硼烷进行硼氢化反应可生成三官能团化合物双烃硒基乙烯基硼化合物 **1**，继而在碱性条件下用碘处理，则发生环烷基由硼原子到碳原子的亲核重排生成 *Z* 型及 *E* 型 1,2-双烃硒基-1-环烷基乙烯<sup>[40]</sup>。



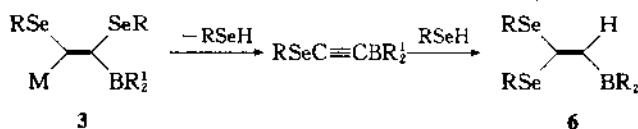
*Z* 型 1,2-双烃硒基-1-环烷基乙烯的两个 RSe 基处于不同的立体环境中，因此可以分别被亲核试剂所取代，提供多种取代烯烃的立体选择合成法<sup>[59]</sup>。上述程序可以将二烃硒基乙烯基硼化合物(**1**)看成是三正离子合成子 **2** 的等当体<sup>[40]</sup>。



双烃硒基乙炔与 9-BBN 进行硼氢化反应生成的二烃硒基乙烯基硼烷 **3** 在碱存在下与溴化亚铜进行金属交换反应，继而与卤代烃偶联除生成构型保持产物 **4** 外，还生成了烃硒基重排到双键另一端的偶联产物 **5**<sup>[41]</sup>。



生成 5 的可能机理是由于在碱性条件下, 双烃硒基乙烯基硼化物 3 通过 RSeH 的消除和加成, 首先生成了立体位阻较小的双烃硒基乙烯基硼化合物 6 的缘故<sup>[42]</sup>。



## 4.2 稀土金属化合物参与的有机硒、碲化合物的合成及其反应化学

二碘化钐作为试剂, 最早是由 Kagan 引入到有机合成反应中的, 经过 Kagan<sup>[43]</sup>、Inanaga<sup>[44]</sup>和 Molander<sup>[45]</sup>等人的工作, 二碘化钐已迅速发展成为广泛使用的单电子转移还原剂和偶联剂。我们曾报道二碘化钐的脱氧、还原<sup>[46]</sup>、碳-碳键形成的 Aldol 型反应<sup>[47]</sup>, 还进行了用二碘化钐还原无定形硒为硒负离子, 选择合成二酰基二硒化物<sup>[48]</sup>及二酰基单硒醚的合成<sup>[49]</sup>。

我们用二碘化钐还原断裂二芳基二硒(碲)醚得到“RZSmI<sub>2</sub>”(Z=Se, Te)并发现这些负离子物种具有很强的亲核性, 以及 Sm<sup>3+</sup>的强亲氧性。为此我们进一步开拓了“RZSmI<sub>2</sub>”试剂及其他钐试剂应用于有机硒、碲化合物的合成及其反应化学。

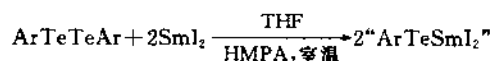
虽然 SmI<sub>2</sub> 作为一个醚溶性的优良的单电子转移试剂, 近来在有机合成中得到了非常广泛的应用<sup>[50]</sup>, 但是二碘化钐对空气中的氧及水分十分敏感, 因而贮存困难, 而且 SmI<sub>2</sub> 作为单电子转移试剂在使用过程中, 只利用了一个电子。所以对于需要转移多个电子的反应, SmI<sub>2</sub> 用量较大。然而, 金属钐却在空气中较稳定, 其还原能力  $E^\circ(\text{aq})\text{Sm}^{3+}/\text{Sm} = -2.41\text{V}$ , 与金属镁相当, 我们也直接利用金属钐作为还原剂, 用于有机硒、碲化合物的合成。

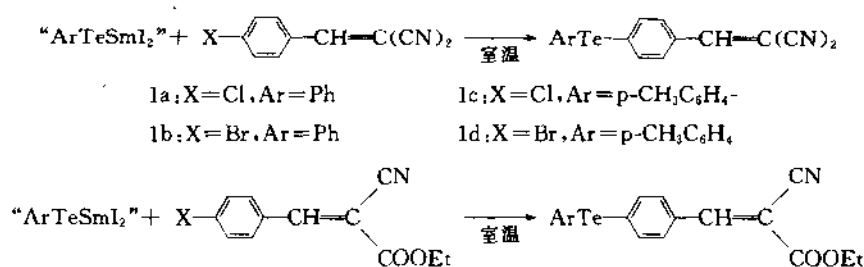
### 4.2.1 二碘化钐促进的有机硒、碲化合物的合成

#### 4.2.1.1 二碘化钐还原断裂二碲醚生成的芳基碲负离子进行的芳族亲核取代反应<sup>[51]</sup>

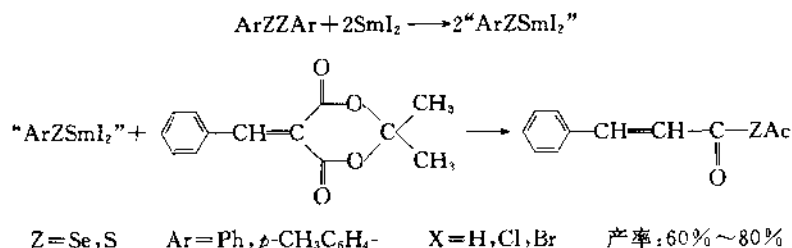
合成不对称二芳基碲醚的一般方法是基于芳族格氏试剂与二芳基碲醚的反应, 但对于含对芳基金属试剂敏感的官能团的化合物显然不能用此法。但直接在芳基上的亲核取代极少见报道, 作为强电子转移还原剂, SmI<sub>2</sub> 可以还原断裂二芳基二碲醚中的 Te—Te 键而得到芳基碲负离子, 我们发现它能进一步进攻 4-卤代苯亚甲基丙二腈, 生成了 4-苯基碲代苯亚甲基丙二腈, 而不是发生在碳—碳双键上的加成, 反应在室温下进行, 产率好(70%~80%)。

当 4-卤代苯亚甲基氰乙酸乙酯与芳基碲负离子反应时, 则得芳基碲代苯亚甲基氰乙酸乙酯, 产率中等(61%~75%)。

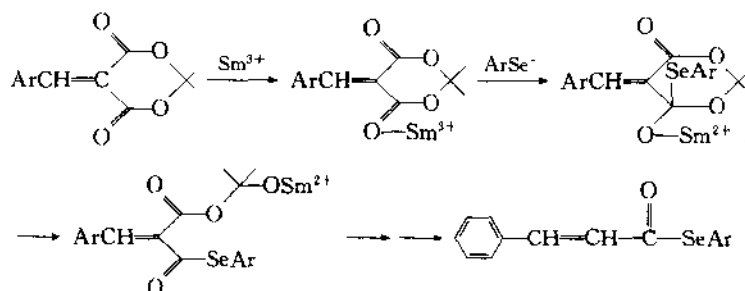




4.2.1.2 丙二酸亚异丙酯衍生物的六元环在硒负离子钐盐作用下开环合成了硒代羧酸酯<sup>[52]</sup>

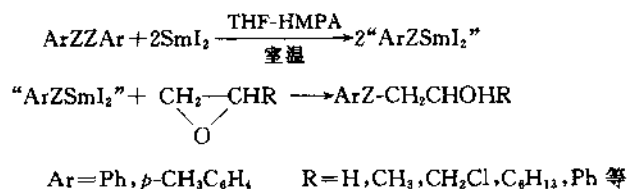


丙二酸亚异丙酯的环用一般亲核试剂不易打开，例如 5-亚苄基-2,2-二甲基-1,3-氧代-4,6-二酮与格氏试剂发生高产率的共轭加成，文献中尚未见硒负离子使丙二酸亚异丙酯开环的报道，本反应可能是 Sm(III) 与氧配位协助了丙二酸亚异丙酯开环。



4.2.1.3 二碘化钐促进的  $\beta$ -羟基不对称硒(碲)醚的合成<sup>[53]</sup>

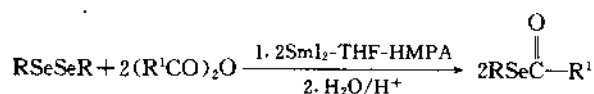
我们曾报道二硒醚、二碲醚被  $\text{SmI}_2$  还原断裂生成硒、碲负离子，后者可以发生芳族亲核取代反应，生成不对称二芳基硒(碲)醚，也可进行 Michael 加成反应，生成  $\beta$ -硒(碲)代酯(腈)。本文报道在  $\text{SmI}_2$  作用下，二芳基硒(碲)醚发生 Se-Se(Te-Te)键还原断裂，生成的硒(碲)负离子与环氧化物反应，得到  $\beta$ -羟基不对称硒(碲)醚。



4.2.1.4 二碘化钐促进的硒代酯的合成<sup>[54]</sup>

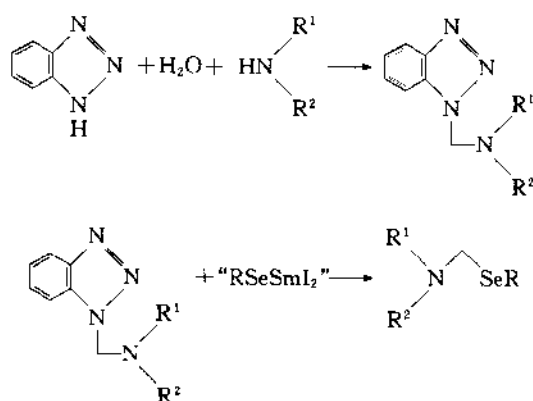
由于硒代酯具有较弱的 C-Se 键，在合成一些大环内酯和内酰胺结构的天然产物时，是

一类良好的活性反应组分,可作为酰基转移试剂,我们报道了在  $\text{SmI}_2$  作用下二硒醚的 Se-Se 键还原断裂成硒负离子物种,继而与酸酐作用得到硒代酯,该反应条件温和,原料易得,产率良好,提供了合成硒代酯的新途径。



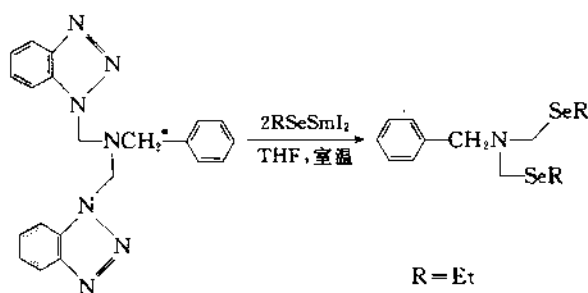
#### 4.2.1.5 二碘化钐促进的通过苯并三唑辅助剂合成 $\alpha$ -胺基不对称二烷基硒醚<sup>[55]</sup>

十余年来,苯并三唑作为有机合成辅助剂经 A.R.Katritzky 的开发得到了广泛的应用,苯并三唑用作合成辅助剂是由于它易与许多化合物加成缩合,又易在亲核试剂作用下离去而被亲核试剂取代,然而尚未见有借苯并三唑合成硒、碲化合物的报道。我们希望能开辟一条硒、碲化合物合成的新途径,特别是合成一些含氮的和 $\alpha$ -官能基的硒碲化合物。



7

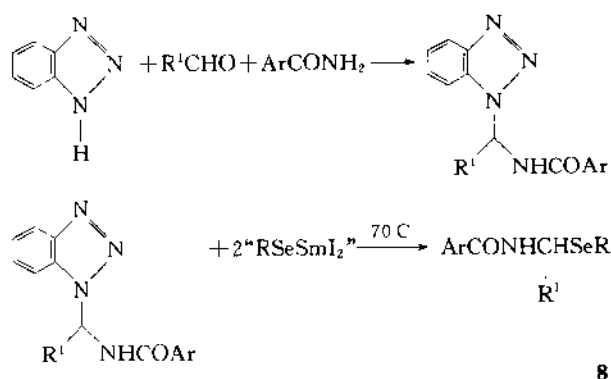
首先合成 $\alpha$ -官能基胺类,随后与硒、碲负离子钐盐反应合成 $\alpha$ -烷基胺基不对称硒醚,我们还对叔胺的两个 $\alpha$ -碳上都有苯并三唑基的底物进行了硒代反应研究,证明可以同时两个硒基引入到一个分子中。



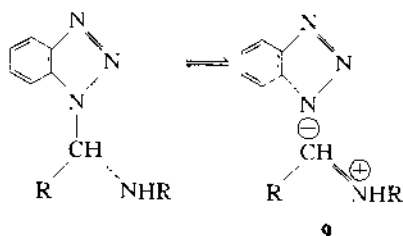
我们也试图合成碲的类似物,碲负离子与 $\alpha$ -苯并三唑基胺易反应,但产物在用 TLC 分离时,极易分解。

#### 4.2.1.6 二碘化钐促进的通过苯并三唑中间体合成不对称 $\alpha$ -(N-芳烷基)胺基二烷基硒醚<sup>[56]</sup>

我们同样用一个相似的底物 1-( $\alpha$ -酰胺基烷基)苯并三唑与  $\text{RSeSmI}_2$  反应,成功地将硒基引入酰胺中与氮相连的烷基上的 $\alpha$ 位。



本反应需在  $70^\circ\text{C}$  时进行，而产物稳定，分离后无需在  $\text{N}_2$  气中保存，可能因为胺分子中氮上未共用电子对离域能力较强，可以向羰基方向转移，不影响硒基的原因。而在  $\alpha$ -胺基化合物中，易形成类似亚胺的结构：

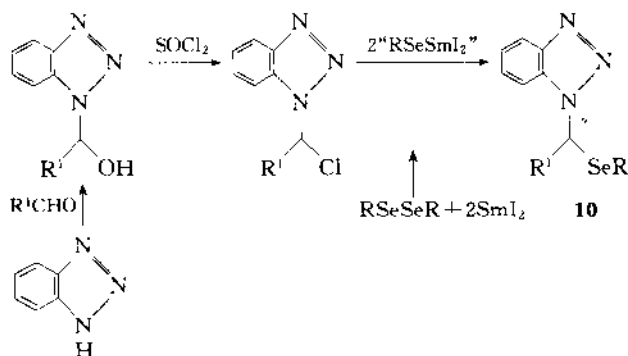


9 的结构中亚胺部分带正电荷有利于硒负离子进攻，形成产物  $7 \left[ \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{array} \text{N} \text{SeR} \right]$ ，而 7 的氮上的未共用电子对仍有向  $\alpha\text{-C}$  转移的倾向，亦即有把硒基“顶出”导致产物分解的倾向，这可能是 7 不稳定的主要原因，但  $\alpha$ -苯并三唑酰胺中的 N 由于受  $\text{C=O}$  吸电子影响，其未共用电子对就比较受束缚而偏向  $\text{C=O}$ ，则形成类似亚胺的趋势就相应地小得多，因此对  $\text{RSe}^-$  的活性就小，但产物形成后其稳定性也相应较好，而 8 在文献上也未见报道。

用苯并三唑合成法与  $\text{SmI}_2$  结合成功地合成了  $\alpha$ -胺基硒醚，进而考虑合成其他官能团的硒醚。

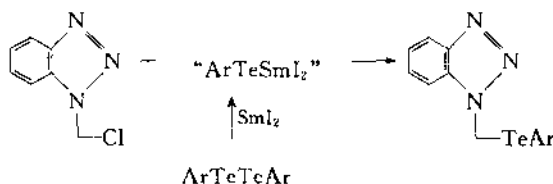
#### 4.2.1.7 二碘化钐促进 $\alpha$ -苯并三唑基硒醚和 $\alpha$ -苯并三唑基碲醚的合成<sup>[57]</sup>

1-氯甲基苯并三唑是易于制备的、稳定的化合物，是一个重要的合成中间体，我们使它与  $\text{RSeSmI}_2$  反应，发现其中的氯原子能被硒基取代，合成了  $\alpha$ -(1-苯并三唑基)不对称硒醚。



苯并三唑是良好的离去基团,因此, **10** 既是新化合物,又可进一步用别的亲核试剂取代苯并三唑,合成别的 $\alpha$ -官能基的硒醚。

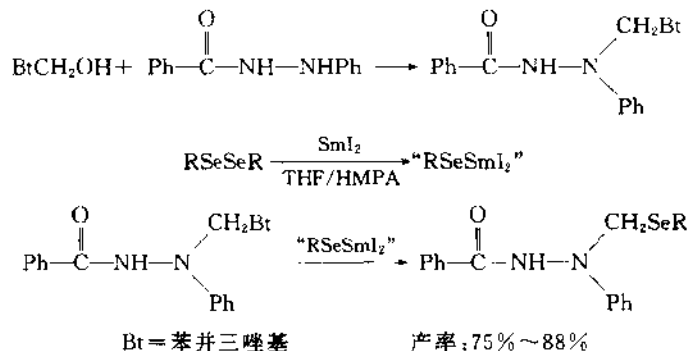
当用碲负离子与苯并三唑氯甲烷反应时,也得到相应的碲化合物。



#### 4.2.1.8 二碘化钐促进的通过苯并三唑中间体合成不对称 $\alpha$ -(2-芳羰基-1-苯肼基)二烷基

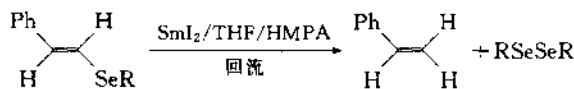
硒醚<sup>[58]</sup>

苯并三唑负离子是一个好的离去基,因此,它作为合成辅助剂有许多优点。例如它易于分离和回收,通过它能合成胺、亚胺、酯、醚、硫醚、砷和含磷化合物,但通过苯并三唑辅助剂合成含硒化合物却很少,用二碘化钐还原断裂二烷基二硒醚得到的“RSeSml<sub>2</sub>”硒负离子物种是强的亲核试剂,我们发现通过硒负离子钐盐亲核取代苯并三唑负离子可合成 $\alpha$ -(2-芳羰基-1-苯肼基)-二烷基硒醚:

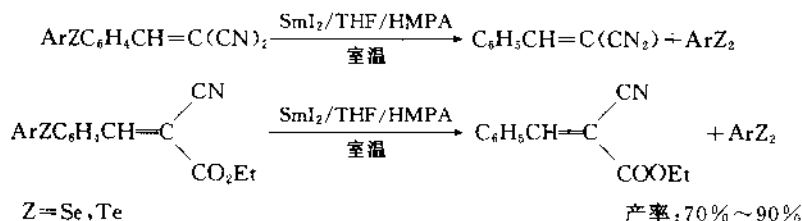


#### 4.2.1.9 二碘化钐还原断裂有机硒、碲化合物中的 C-Se 键和 C-Te 键<sup>[59]</sup>

硒、碲化合物作为有机合成试剂,有时在反应后需脱去硒基。Sml<sub>2</sub>既能还原断裂 S-S、Se-Se、Te-Te 键,也能还原断裂 C-S 键,我们发现 Sml<sub>2</sub>也能还原断裂 C-Se、C-Te 键成为新的选择性还原消除硒、碲基的试剂<sup>[59]</sup>。



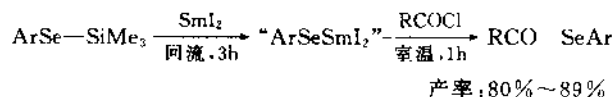
我们研究了下列底物对 Sml<sub>2</sub> 的反应,发现反应更易发生:



从以上反应可见,  $\text{SmI}_2$  不仅有助于在分子中导入硒、碲基团, 也可在需要时将它们从分子中还原消除。

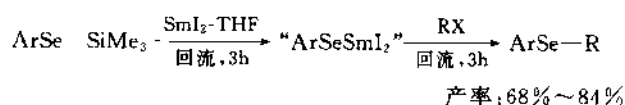
#### 4.2.1.10 二碘化钐促进的芳硒基三甲硅烷中 Se-Si 键的还原断裂: 硒代酯的合成<sup>[59,60]</sup>

我们曾报道用  $\text{SmI}_2$  还原断裂 C-S、S-S、Se-Se、Te-Te、S-Si 的反应, 本文报道  $\text{SmI}_2$  在氮气下还原芳硒基三甲硅烷为芳硒基负离子钐盐。该硒负离子物种与酰氯反应(中性条件下, 室温)生成良好产率的硒代酯。



#### 4.2.1.11 二碘化钐促进的芳硒基三甲硅烷中 Se-Si 键的还原断裂: 不对称硒醚的合成<sup>[61]</sup>

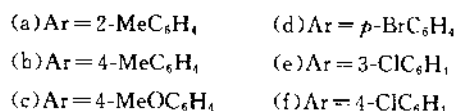
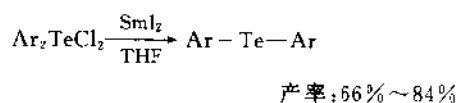
同样,  $\text{SmI}_2$  在 THF 中, 氮气保护下还原断裂芳硒基三甲硅烷中 Se-Si 键, 生成芳硒基负离子钐盐, 后者与卤代烷反应可得到不对称硒醚。



该法的优点是操作简单、条件温和、中性, 产率良好。

#### 4.2.1.12 二碘化钐还原二芳基二氯化碲<sup>[62]</sup>

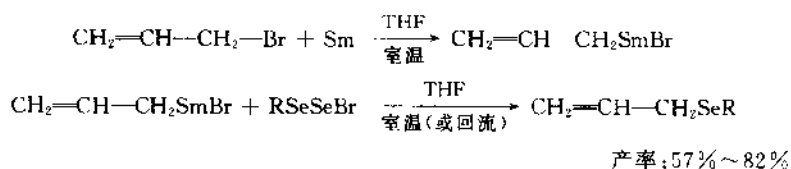
二芳基二氯化碲是有机碲化学中一类重要的化合物, 能被格氏试剂还原。我们用  $\text{SmI}_2$  使二芳基二氯化碲还原为二芳基碲醚产率较好, 反应条件温和、中性。



### 4.2.2 用有机钐试剂合成硒化合物

#### 4.2.2.1 用有机钐试剂合成烯丙基硒醚<sup>[63]</sup>

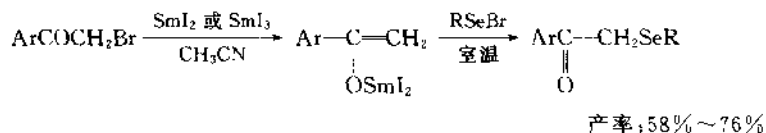
有机硒化合物是重要的有机合成试剂和中间体, 而且在医药、农药、染料、高分子材料方面都有应用的前景。烯丙基硒醚是重要合成中间体, 由于硒原子有 4d 空轨道可稳定烯丙基硒醚的碳负离子, 因此烯丙基硒醚易失去  $\alpha$ -氢而发生区域选择性的烷基化反应, 它也能发生多种重排反应, 如 [1,3]  $\sigma$  迁移等。烯丙基硒醚可用多种方法来制得, 由于烯丙基溴化镁在制备过程中常伴有大量烯丙基的偶联副产物生成, 而在 THF 中钐不如镁活泼, 在与烯丙基溴反应时, 不会发生自身偶联反应, 于是我们开发了烯丙基溴化钐试剂, 并使其与二硒醚反应来合成烯丙基硒醚。



从实验中发现,这是一种操作简单,条件温和、中性,产率较好的合成方法。

#### 4.2.2.2 通过烯醇钐盐合成 $\alpha$ -硒基酮<sup>[64]</sup>

我们曾报道, $\text{SmI}_2$  促进 $\alpha$ -卤代酮与醛偶联的关键中间体是烯醇钐盐<sup>[48]</sup>,而且  $\text{SmI}_3$  也可以使 $\alpha$ -卤代酮脱卤成为烯醇钐盐<sup>[71]</sup>,后者与亲电试剂如醛、酰氯及酐等可进行偶联反应<sup>[72]</sup>,因此也可用于合成有机硒化合物。当烷基溴化硒在  $\text{SmI}_2$  或  $\text{SmI}_3$  作用下与 $\alpha$ -溴代酮反应时,确实得到了 $\alpha$ -硒基酮。

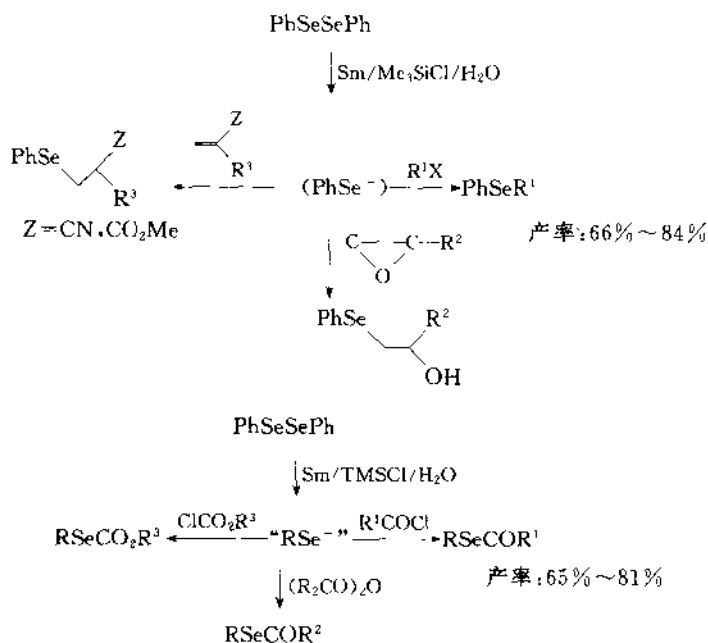


$\alpha$ -硒基酮是重要的合成中间体。硒基可被多种基团取代,因而区域选择性地引入多种取代基,特别是硒基经氧化可以顺式消除,从而立体选择性地导入碳-碳双键。

#### 4.2.3 金属钐用于有机硒化合物的合成

##### 4.2.3.1 $\text{Sm}/\text{TMSCl}/\text{H}_2\text{O}$ (痕量)体系用于合成硒化合物<sup>[65]</sup>

近年来,有机硒化合物作为合成试剂和合成中间体在有机合成中得到了广泛的应用,把硒引入有机分子的一个常用的方法是利用硒负离子与有机化合物反应,我们发现  $\text{Sm}/\text{TMSCl}/\text{H}_2\text{O}$ (痕量)体系可还原断裂二硒醚中的  $\text{Se}-\text{Se}$  键,生成了活性硒负离子中间体,后者分别与酰氯、酸酐、氯甲酸甲酯、卤代烃、环氧化物、 $\alpha, \beta$ -不饱和酯和 $\alpha, \beta$ -不饱和腈反应生成了硒代酯、硒代甲酸酯和不对称硒醚,产率较好。

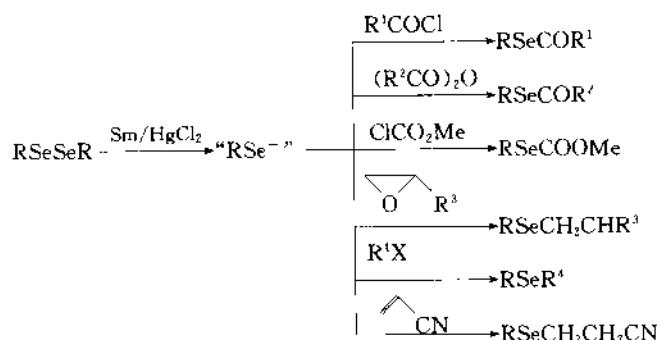


##### 4.2.3.2 $\text{Sm}/\text{HgCl}_2$ 体系用于合成硒化合物<sup>[66]</sup>

Molander<sup>[67]</sup>和 Lauten 等人<sup>[68]</sup>分别先后报道了应用  $\text{Sm}/\text{HgCl}_2$  体系来促进烯丙醇的环丙化反应。Molander 等人采用  $\text{Sm}:\text{HgCl}_2=10:1$ , 他们认为在反应过程中是生成了  $\text{Sm}(\text{Hg})$ 。我们尝试  $\text{Sm}/\text{HgCl}_2$  组成的还原体系( $\text{Sm}:\text{HgCl}_2=1.2:1$ )来促进二硒醚中  $\text{Se}-\text{Se}$  键的断裂,生成活性较高的“硒负离子”,然后与各类有机物发生亲核取代或亲核加成,生成硒代酯和硒醚等含



硒有机化合物。



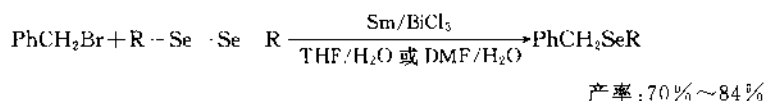
可能的反应机理：由于在反应过程中发现有金属汞生成，故推测有下列反应：



但也不排除有  $\text{Sm}(\text{Hg})$  的生成，该还原体系也是一个由低价态钐包括零价、1 价和 2 价等组成的混合体系。

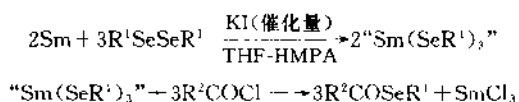
#### 4.2.3.3 $\text{Sm}/\text{BiCl}_3$ 体系在水溶液中合成硒化合物<sup>[69]</sup>

近来，水溶液中的有机金属反应在有机合成界引起了很大的兴趣，最常用的金属是锌、镉、锡和铋或  $\text{BiCl}_3\text{-Al}$ 、 $\text{BiCl}_3\text{-Zn}$ 、 $\text{BiCl}_3\text{-Fe}$  体系，但大部分用于羰基化合物的烯丙基化和炔丙基化，我们研究了在水溶液中  $\text{Sm}/\text{BiCl}_3$  体系促进的二硒醚与溴化苯反应生成相应的苯基硒醚。



#### 4.2.3.4 $\text{Sm}/\text{KI}$ (催化量)体系用于合成硒代酯<sup>[70]</sup>

我们还研究了在催化量的碘化钾存在下金属钐能促进二硒醚中  $\text{Se-Se}$  键的断裂生成硒负离子物种，后者与酰氯反应生成了硒代酯：



## 参 考 文 献

- 1 Zhao C Q, Huang X. Synth Commun, 1996,26:3607
- 2 Zhao C Q, Huang X. Chinese Chem Lett, 1996,7:1083
- 3 Zhao C Q, Huang X. Synth Commun, 1997,27:249
- 4 Zhao C Q, Huang X. Tetrahedron Lett, 1998,39:1933
- 5 Zhao C Q, Huang X. Synth Commun, 1997,27:237
- 6 Zhao C Q, Huang X. Synth Commun, 1997,27:9
- 7 Huang Z Z, Huang X. Chinese Chem Lett, 1994,5:487
- 8 Huang Z Z, Huang X, Huang Y Z. Tetrahedron Lett, 1995,36:425
- 9 Wang L, Huang Z Z, Li H, Huang X. Org Prep Proced Int, 1995,27:213
- 10 Huang Z Z, Huang X, Huang Y Z. J Organomet Chem, 1995,490:C23
- 11 Huang Z Z, Huang X, Huang Y Z. Chinese Chem Lett, 1994,5:1007

- 12 Huang Z Z, Huang X, Huang Y Z. *J Chem Soc, Perkin Transaction I*, 1995,95
- 13 Huang Z Z, Huang X, Huang Y Z. *J Chem Res*, 1995,206
- 14 Lu W M, Huang Z Z, Huang X. *Chinese J Struct Chem*, 1997,16:52
- 15 Lu W M, Huang Z Z, Huang X. *Acta Cryst Sec C*, 1996,89
- 16 Huang X, Zhu L S. *J Organomet Chem*, 1996,523:9
- 17 Zhu L S, Huang Z Z, Huang X. *Tetrahedron*, 1996,52:9819
- 18 Zhu L S, Huang Z Z, Huang X. *J Chem Res*, 1996,112
- 19 Zhu L S, Huang X. *Synth Commun*, 1997,27:39
- 20 Huang X, Zhu L S. *Synth Commun*, 1996,26:671
- 21 Huang X, Zhu L S. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 1996:767
- 22 Huang X, Zhu L S. *Synthesis*, 1996,1191
- 23 Huang X, Wang Y P. *Tetrahedron Lett*, 1996,37:7417
- 24 Huang X, Wang Y P. *Synth Commun*, 1996,26:3087
- 25 Huang X, Ma Y. *Synth Commun*, 1997,27:2407
- 26 Huang X, Ma Y. *Synthesis*, 1997,312
- 27 Ma Y, Huang X. *Synth Commun*, 1997,27:3441
- 28 Ma Y, Huang X. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1997,2953
- 29 Ma Y, Huang X. *J Chem Res*, 1998,312
- 30 Ma Y, Huang X. *J Organomet Chem*, 1998,in press
- 31 Ma Y, Huang X. *Synth Commun*, 1997,27:225
- 32 Yang D Y, Huang X. *Synth Commun*, 1996,26:3087
- 33 Yang D Y, Huang X. *J Organomet Chem*, 1996,523:139
- 34 Yang D Y, Huang X. *J Chem Res*, 1996,470
- 35 Yang D Y, Huang X. *Synth Commun*, 1996,26:4369
- 36 Yang D Y, Huang X. *Synth Commun*, 1997,27:345
- 37 Yang D Y, Huang X. *Synth Commun*, 1996,26:4617
- 38 Yang D Y, Huang X. *J Chem Res*, 1997,62
- 39 Yang D Y, Huang X. *J Organomet Chem*, 1997,543:165
- 40 Yang D Y, Huang X. *J Chem Res*, 1997,298
- 41 Yang D Y, Huang X. *Synlett*, 1997,891
- 42 Yang D Y, Huang X. *J Chem Res*, 1997,288
- 43 Kagan H B, Namy J L. *Tetrahedron*, 1986,42:6573
- 44 Inanaga J, Ishikawa M, Yamaguchi M. *Chem Lett*, 1987,1485
- 45 Molander G A. *Chem Rev*, 1992,92:29
- 46 Zhang Y, Lin R. *Synth Commun*, 1987,17:329
- 47 Zhang Y, Lin R, Liu T. *Synth Commun*, 1988,18:2003
- 48 Jia X, Zhang Y, Zhou X. *Synth Commun*, 1993,23:1403
- 49 Zhang Y, Jia X, Zhou X. *Org Prep Proc Int*, 1993,25:681
- 50 Molander G A, Harris C R. *Chem Rev*, 1996,96:307
- 51 Bao W, Zhang Y. *Synth Commun*, 1995,25:1913
- 52 Bao W, Zhang Y. *Synth Commun*, 1995,25:143
- 42 包伟良, 张永敏. *有机化学*, 1996, 16:267
- 54 王海平, 张永敏, 阮明德, 史树明. *有机化学*, 1996, 16:38
- 55 Bao W, Zhang Y, Zhou J, Zheng Y. *Synth Commun*, 1996,26:3277
- 56 Bao W, Zhang Y. *Org Prep Proc Int*, 1997,29:311
- 57 Zhou J, Bao W, Zhang Y. *Org Prep Proc Int*, 1996,26:3283
- 58 Lu G, Zhang Y. *Synth Commun*, 1998,28:4501
- 59 Zhang S, Zhang Y. *Chinese Chem Lett*, 1998,9:885
- 60 Zhang S, Zhang Y. *Synth Commun*, 1998,28:3999
- 61 Zhang S, Zhang Y. *J Chem Res(S)*, 1998,350
- 62 Jia X, Jin P, Zhang Y. *Synth Commun*, 1995,25:253
- 63 Yu M, Zhang Y, Bao W. *Synth Commun* 1997,27:609

- 64 Ying T, Bao W, Zhang Y. Synth Commun, 1996, 26: 1517
- 65 Wang L, Zhang Y. J Chem Res(S), 1998, 598
- 66 Wang L, Zhang Y. Heteroatom Chem, 1999, 10: 203
- 67 Molander G A, Harring L S. J Org Chem, 1989, 54: 3525
- 68 Lautens M, Delanghe P H M. J Am Chem Soc, 1994, 116: 8526
- 69 Lu G, Zhang Y. Synth Commun, 1998, 28: 4479
- 70 Lu G, Zhang Y. Synth Commun, 1999, 29: 219
- 71 Zhang Y, Yu Y, Lin R. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 4547
- 72 Ying T, Bao W, Zhang Y, Xu W. Tetrahedron Lett, 1996, 37: 3885



## 作者简介

**黄宪** 1933年12月生。1958年毕业于南京大学化学系，现为浙江大学教授、博士生导师，教育部高校理科教学指导委员会委员，中国化学会理事，《有机化学》、《合成化学》编委。长期从事有机化学、有机合成化学的教学。著述有《有机合成化学》、《有机合成》（统编教材）、《有机定性分析》（译著）等，并致力于有机合成方法学、金属及元素有机化合物在合成中应用等的研究。在

国内外学术刊物上发表论文200余篇。获国家教委科技进步奖多项。

**工作单位：**浙江大学溪西校区化学系

**通讯地址：**浙江省杭州市天目山路34号

**邮政编码：**310028

**电 话：**0571-8807077 (0)

## 第5章 二价钯催化剂的新纪元：我们自己的故事的综述

### 5.1 引言

近来，过渡金属催化的烯炔偶联<sup>[1]</sup>，与双烯、烯炔和双炔的环化<sup>[2]</sup>一样，成了人们关注的焦点。其中，特别值得注意的是钌催化的烯炔偶联<sup>[3]</sup>和钯催化的烯炔环异构化<sup>[2a]</sup>，它们在复杂分子的合成中得到了很大的成功。

我们的兴趣在于研究通过烯炔分子内的偶联来合成 $\gamma$ -内酯的方法，从易得的 2-炔酸烯丙酯为原料很方便地构建 $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯骨架(图式 5-1)。



图式 5-1

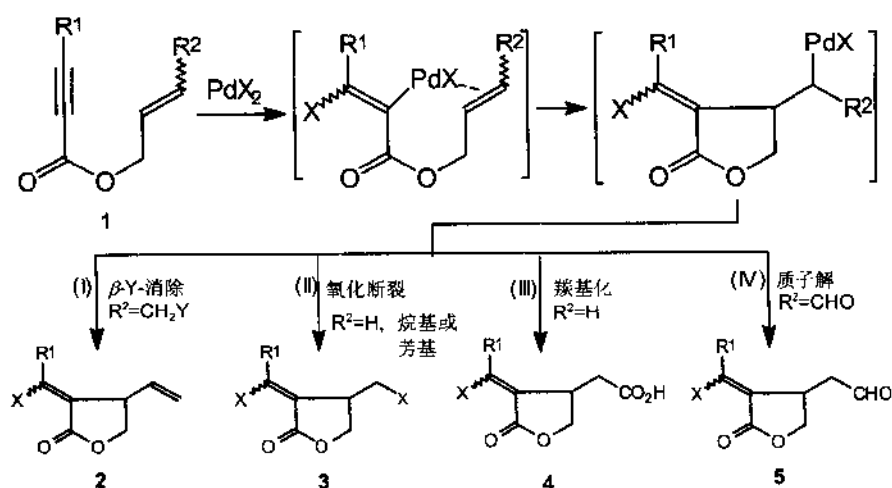
然而零价钯或钯-氢催化的不饱和炔烯丙酯的环化还没有被研究过，这也许是由于烯丙基碳-氧键能被  $\text{Pd}(0)$  所断裂<sup>[4]</sup>，或原料中的叁键能在  $[\text{PdH}]$  物种催化而发生异构化<sup>[5]</sup>。因此，寻找一种使不饱和炔烯丙酯环化的催化剂成为一个挑战性的课题。文献中，当两价钯被用作催化活性物种时，通常会在反应中生成零价钯，然后零价钯又被氧化成两价钯，完成催化循环<sup>[6]</sup>，在某些情况下，也使用计量的两价钯配合物来参与反应<sup>[7]</sup>。

尽管钯催化的烯炔偶联反应得到了很大的应用<sup>[2a]</sup>，相应的适合于合成内酯的烯炔偶联方法还很少。在一系列的具有生物活性的 $\gamma$ -丁内酯的合成研究中，我们发展了在温和的条件下将 2-炔酸烯丙酯进行分子内环化的方法，以构建多取代的 $\gamma$ -丁内酯。这个策略在立体控制方面的特点已逐渐得到认识，并且在合成光学活性的目标化合物中得到了应用<sup>[8]</sup>。

### 5.2 卤钯化启动的炔酸烯丙酯的环化

Kaneda 等报道了  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{X}_2$  催化的炔烃和烯丙基卤化物的共二聚反应，在这个例子中两价钯是通过脱卤钯化而再生的<sup>[9]</sup>。因此，我们认为没有零价钯物种参与而完全用两价钯进行催化反应是可能的。2-炔酸烯丙酯具有独特的烯炔基团，其叁键是贫电子的，而双键和叁键是通过酯基连接起来的。基于氯化钯加成到叁键上的卤钯化基元反应<sup>[10]</sup>，通过卤钯化和碳-碳双键的插入就很容易得到 $\alpha$ -亚烷基 $\gamma$ -丁内酯结构。在我们仔细设计的催化和底物体系中，通过碳钯键的不同淬灭方法，例如 $\beta$ -杂原子消除、卤化铜促进的氧化断裂、羰基化和碳钯键的质子解可以分别得到 $\beta$ -乙烯基<sup>[8,11]</sup>、 $\beta$ -卤甲基<sup>[12]</sup>、 $\beta$ -氧羰基甲基<sup>[13]</sup>和 $\beta$ -甲酰基甲基<sup>[14]</sup>取代的 $\gamma$ -丁内酯(图式 5-2)。

与传统的  $\text{Pd}(0)$ -或  $\text{PdH}$ -促进的烯炔偶联相比较，这些两价钯催化的环化反应有许多优点<sup>[15]</sup>：不再需要无氧条件；其催化剂不含有有机配体，因而更容易回收利用；产物 $\alpha$ -卤亚烷基- $\gamma$ -丁内酯通过进一步转化，可以得到有立体选择性的复杂分子。



图式 5-2

这四种 Pd(II)-催化反应的结果见表 5-1。

表 5-1 Pd(II)-催化从炔酸烯丙酯合成 $\gamma$ -内酯

方 法	I	C-Pd 键的淬灭方法	反 应 条 件	产 物	参考文献
(I)	$R^2=CH_2Y$ (Y=卤素, OAc, OH, OR)	$\beta$ -杂原子消除	$Pd(OAc)_2$ , LiX, HOAc, 室温	2	[8,11]
(II)	$R^2=H$ , 烷基 或芳基	氧化 断裂	$PdX_2$ , $CuX_2$ , LiX, $CH_3CN$ , 室温	3	[12]
(III)	$R^2=H$	羰基化	$Pd_2(dba)_3$ , $CHCl_3$ , $CO$ , $CuCl_2$ , LiCl, HOAc, 室温	4	[13]
(IV)	$R^2=CHO$	质子解	$Pd(OAc)_2$ , LiX, HOAc, 室温	5	[14]

### 5.2.1 非对映选择性和天然产物的合成

#### 5.2.1.1 两价钯催化的 2-炔酸 4'-杂原子-2'-烯酯环化的非对映选择性

当在底物 2-炔酸酯的 2'-烯基的 1'-位引入一个取代基时, 我们发现了对于不同的炔酸酯的环化的立体化学有许多重要而有趣的结果<sup>[11]</sup>。

表 5-2 总结了 this 环化反应的立体化学控制, 叁键的取代方式决定了其产物内酯的 $\beta,\gamma$ 位的相对立体化学。无取代的炔酸酯环化后主要得到反式- $\beta,\gamma$ 二取代的内酯(底物中的烯丙基双键为 *Z*-式时进一步增加其选择性); 而 3-取代的 2-炔酸酯的环化后主要得到顺式- $\beta,\gamma$ 二取代的内酯(烯丙基的双键为 *E*-式时进一步增加其选择性)。随着  $R^3$  基团的增大, 其非对映选择性亦随之提高。这样, 这个反应提供了一个有效方法, 只要通过一步简单的操作就能有效地构建具有不同立体化学的 $\gamma$ -丁内酯结构单元。

#### 5.2.1.2 Pd(II)- $CuCl_2$ 催化的 2-炔酸-2'-烯酯环化中的非对映选择性

$Pd(II)$ -LiX- $CuCl_2$  催化的 2-炔酸-2'-烯酯环化的非对映选择性与  $Pd(II)$ -LiX 催化的 2-炔酸-4'-杂原子-2'-烯酯的环化相似, 只是在环外双键的形成中具有不同的立体化学, 见表 5-3<sup>[12b, c]</sup>。

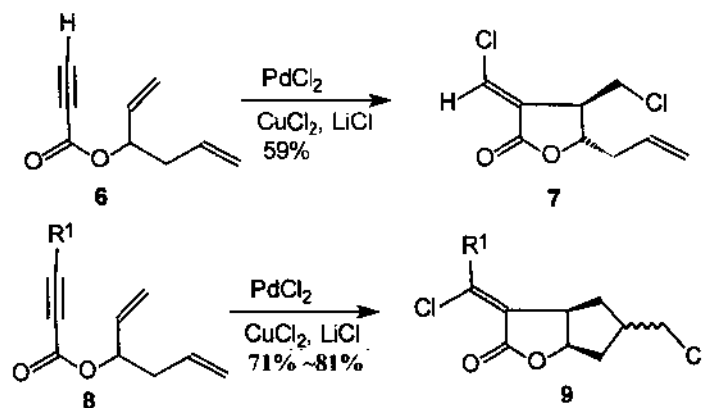
表 5-2 控制环化反应(I)的非对映选择性的因素<sup>[11]</sup>

R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	烯丙基双键的构型	$\beta,\gamma$ 立体化学
H	Me	<i>E</i>	反式>顺式
	Me	<i>Z</i>	反式
	<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	反式
	<i>i</i> -Pr	<i>Z</i>	反式
烷基	Me	<i>E</i>	顺式
	Me	<i>Z</i>	顺式>反式
	<i>i</i> -Pr	<i>E</i>	顺式
	<i>i</i> -Pr	<i>Z</i>	顺式

表 5-3 控制环化反应(II)的非对映选择性的因素<sup>[12b, c]</sup>

R <sup>1</sup>	环外双键的立体构型	$\beta,\gamma$ 立体化学
H	<i>E</i>	反式
烷基	<i>Z</i>	顺式

串联环化反应进一步证明了这一非对映选择性<sup>[12b]</sup>。丙炔酸 3'-(1',5'-己二烯)酯(6)反应时得到单环产物。第二步环化的不能进行可能是由于产物中 $\beta,\gamma$ -二取代基的构型为反式。3-取代-2-



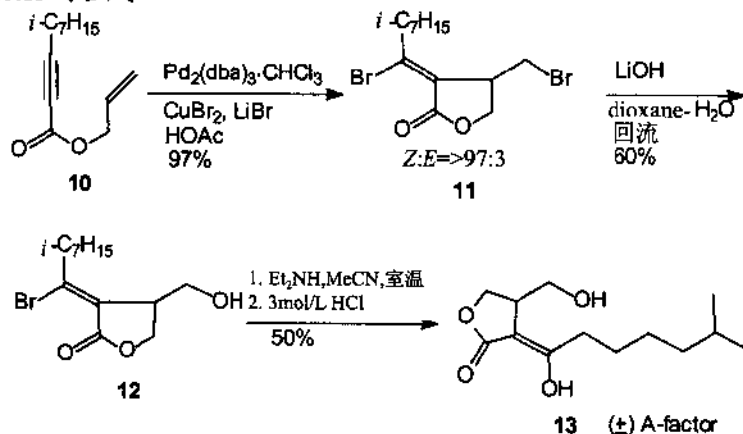
图式 5-3

炔酸 3'-(1',5'-己二烯)酯 **8** 在相同条件下的反应得到顺式稠合的双环的  $\alpha$ -(Z)-氯代亚烷基- $\gamma$ -丁内酯衍生物, 意味着第一个环化反应生成的  $\beta,\gamma$ -二取代基为反式的非对映立体化学(图式 5-3)<sup>[12b]</sup>。

在相似的条件下, *N*-烯基-2-炔酰胺得到相似的非对映选择性<sup>[16]</sup>。

## 5.2.2 天然产物的合成

### 5.2.2.1 ( $\pm$ )-A-factor 的合成



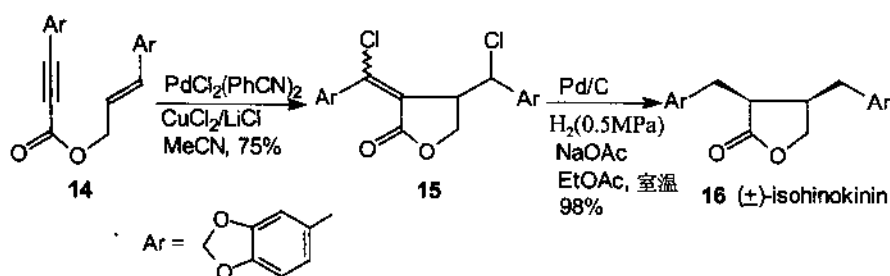
图式 5-4

有了这些方法, 就可很方便地合成具有  $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯结构单元的天然产物。例如, A-factor, 是在 *Streptomyces griseus* 的非活性突变体中生物合成链霉素的诱导剂<sup>[17]</sup>, 能有效地从环化产物 **11** 经过两步简单的转化得到: 溴甲基单元经过碱水解得到  $\beta$ -羟甲基- $\gamma$ -内酯化合物 **12**; 化合物 **12** 用二乙胺处理, 接着用酸水解将乙烯基溴转变为酮就可获得 ( $\pm$ )-A-factor(图式 5-4)<sup>[12c]</sup>。

### 5.2.2.2 相对立体化学的控制

如上所述, 上面两个反应(方法 I 和 II)为在一步中合成有立体选择性的内酯提供了非常有效的途径, 例如, 产物内酯的  $\beta,\gamma$ -非对映选择性就可以通过底物 2-炔酸酯的叁键的取代情况加以控制<sup>[11,12b,c]</sup>。

对于  $\alpha,\beta$ -取代的内酯, 顺式二取代的内酯很容易从  $\alpha$ -亚甲基- $\gamma$ -丁内酯的环外双键氢化得到, 如合成 ( $\pm$ )-isohinokinin(图式 5-5)<sup>[18]</sup>。



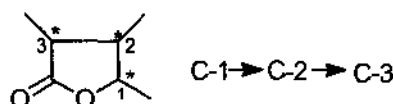
图式 5-5

内酯 **15** 很容易地从原料酯 **14** 通过方法 II 合成。内酯 **15** 氢化即得 ( $\pm$ )-isohinokinin **16**, 它含有顺式- $\alpha,\beta$ -二取代基团。产物的顺式的立体化学可以从氢化的机理推断得到<sup>[19]</sup>。

对于反式- $\alpha,\beta$ -二取代的内酯，环外双键可先与苯硫酚反应得到热力学稳定的反式- $\alpha,\beta$ -二取代产物，接着进一步转化就得到所需要的产物，例如 phaseolinic acid 的合成(参阅下面有关部分)。

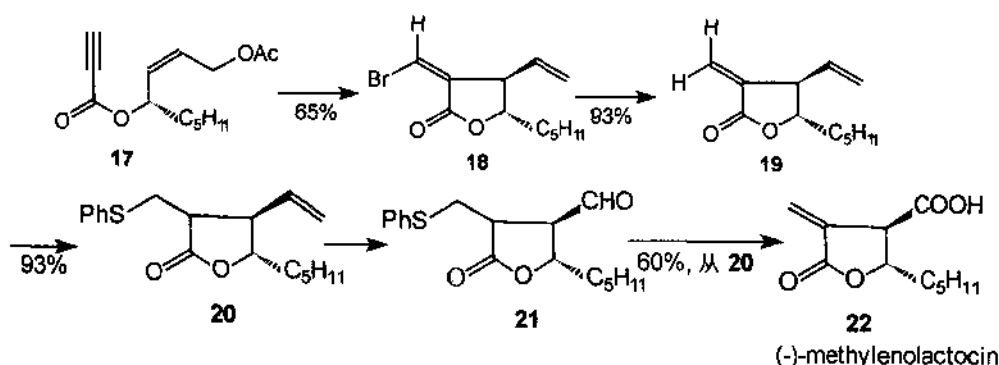
### 5.2.2.3 绝对立体化学的控制

(1)  $\alpha,\beta,\gamma$ -三取代内酯 如我们早已提到的一样，这个合成内酯的烯炔偶联方法最引人注目的两大特点：首先，通过炔酸酯叁键的取代方式的不同来控制 $\beta,\gamma$ -二取代基的立体化学；其次，通过众所周知的方法合成光学纯的烯丙醇<sup>[20]</sup>，能很容易地制备光学活性的原料酯，其手性能作为进一步立体控制的手性源。因此，不同碳原子的构型依次被诱导出来，如图式 5-6。



图式 5-6

methylenolactocin，一种小分子但有许多官能团而易于异构化的 $\gamma$ 内酯，可以用 **17** 为原料合成得到<sup>[21]</sup>。**17** 在温和的条件下[LiBr, Pd(OAc)<sub>2</sub>, HOAc, 室温]进行分子内的环化反应，内酯产物 **18** 的产率为 65%，并且有极高的非对映立体选择性，具有我们的目标化合物的基本骨架和所要求的立体化学。化合物 **18** 的烯基溴先通过 Zn-Ag 还原，产率几乎定量，用 PhSH 进行 Michael 加成以选择性地保护贫电子的双键得到化合物 **20**。化合物 **20** 中的双键在-78℃进行臭氧化得到不稳定的醛，继而在 DMF 中用 PDC 进一步氧化得到酸。最后，通过高碘酸钠氧化得到砒，随之热解使得亚甲基结构得以重新生成，这样就完成了(-)-methylenolactocin 的合成(图式 5-7)<sup>[21]</sup>。



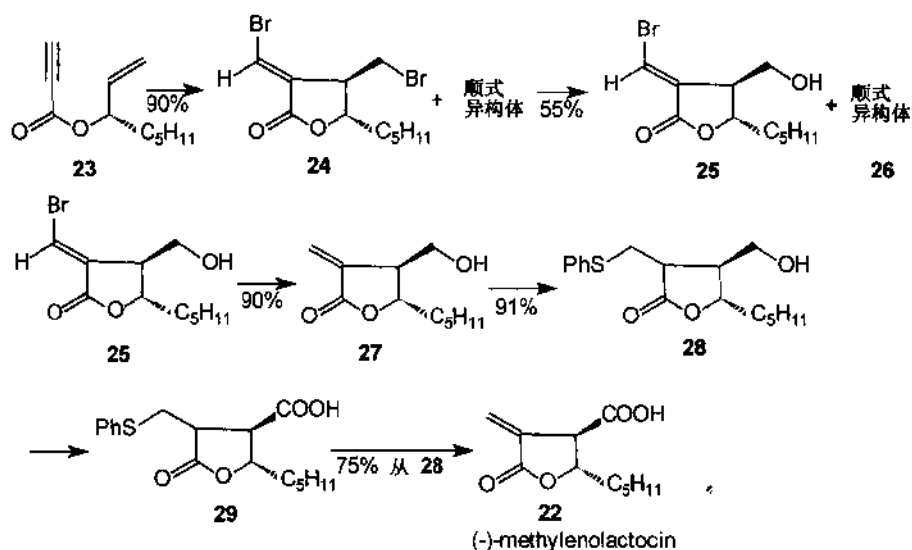
图式 5-7

以光学纯的 2-炔酸烯丙酯为原料，通过方法(II)<sup>[22]</sup>，经过类似的转化也能合成(-)-methylenolactocin。环化产物 **24** 的产率为 90%，非对映选择性为 71:29(反式:顺式)。C<sub>sp3</sub>-Br 键水解后，所要得的 **25** 很容易通过硅胶柱层析与顺式异构体 **26** 分离(图式 5-8)。

值得注意的是：methylenolactocin 的 $\beta,\gamma$ -二取代的相对立体化学是反式的，因此，我们使用无取代的炔酸烯丙酯 **17** 或 **23** 作为原料。这个方法的立体选择性控制在具有顺式 $\beta,\gamma$ -取代基的 phaseolinic acid 的合成中得到了进一步的应用。

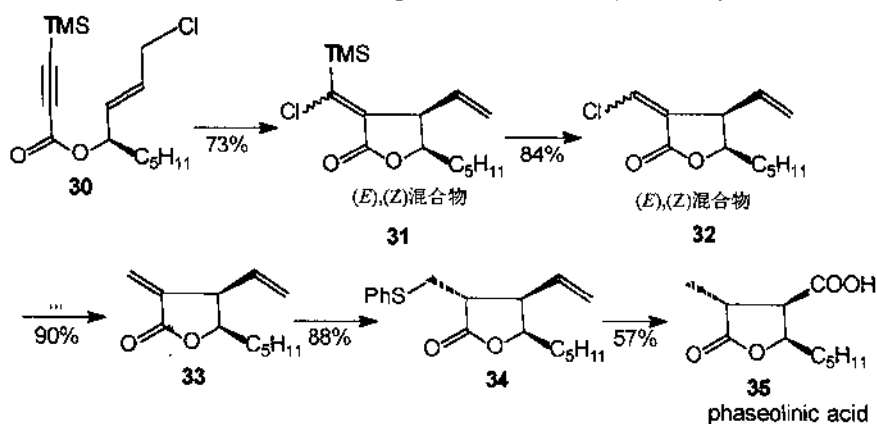
根据上述所提到的非对映选择性，合成光学纯化合物的问题在于如何为原料炔酸酯的叁键选择一个适当的取代基，这个取代基必须能够诱导顺式 $\beta,\gamma$ 的选择性而环化后又很容易被除去。我们认为三甲基硅基能达到这两个要求<sup>[23]</sup>。





图式 5-8

因此, 3-甲基硅基丙炔酸烯丙酯在醋酸溶液中, 在  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  和  $\text{LiCl}$  的存在下得到环化产物 **31**, 是 *E*、*Z*-构型(指环外双键)异构体的混合物, 但是反应结果表明为 100% 顺式- $\beta,\gamma$ -非对映选择性。有趣的是从这两个异构体通过脱硅基和脱卤反应后, 高产率地得到单一产物 **33**, 而不是两个异构体。如上所述, 贫电子烯炔用苯硫酚保护可得到热力学稳定的反式- $\alpha,\beta$ -顺式- $\beta,\gamma$ -非对映体。在  $\text{CCl}_4\text{-MeCN-H}_2\text{O}$  溶液中, 用  $\text{NaIO}_4\text{-RuCl}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$  将  $\beta$ -位的双键氧化为羧基, 同时将硫醚氧化为砜, 然后用  $\text{Na-Hg}$  脱砜得到 phaseolinic acid **35**(图式 5-9)<sup>[23]</sup>。



图式 5-9

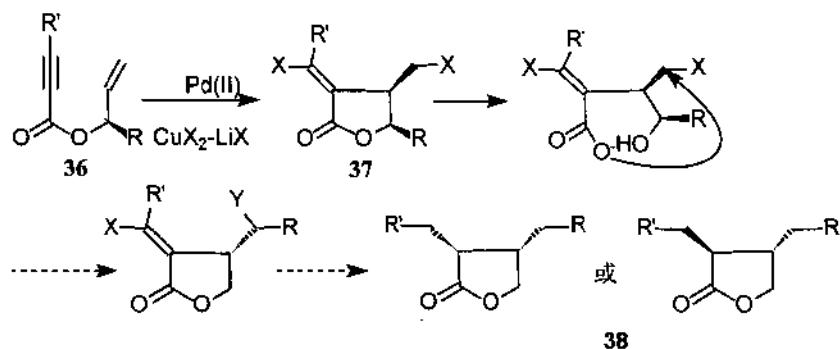
需要指出的是, 用这个方法得到  $\alpha,\beta$ -取代基的立体化学是反式的, 这是我们在上述合成中所需要的。如果用催化氢化的方法, 预期得到反式  $\alpha,\beta$ -二取代基的产物<sup>[18]</sup>。因此,  $\alpha,\beta$ -取代基的立体化学可以用这种方法很容易控制。

从上面的例子, 我们感兴趣的是通过选择不同的方法即可完全控制  $\alpha,\beta,\gamma$ -三取代内酯的非对映立体化学。值得注意的是, 以烯丙醇的不同对映体为原料, 利用这个方法就能很方便地合成目标化合物的任意一个对映体<sup>[22]</sup>。

(2)  $\alpha,\beta$ -二取代内酯 上面叙述的所有的  $\alpha,\beta,\gamma$ -三取代内酯的合成, 都是从光学活性的

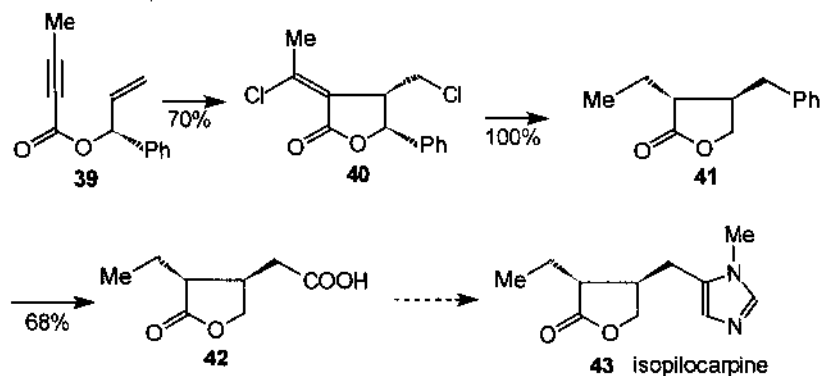
烯丙醇得到 $\gamma$ 碳原子的立体化学,这是整个分子的手性源。对于无 $\gamma$ 取代的 $\alpha,\beta$ -二取代的内酯,需要一个新的策略来合成它们。

① 反式 $\alpha,\beta$ -二取代的内酯<sup>[24]</sup>。在从方法(II)合成的内酯中,产物 **37** 内酯环的 $\beta$ 位有一个氯甲基。内酯环打开后,羧基与氯甲基能反应而得到一个新的具有一定构型的 $\alpha,\beta$ -二取代的 $\gamma$ -丁内酯(**38**)。如果从光学活性的烯丙醇得到的手性纯的酯 **36** 为原料,就能得到光学活性的 $\alpha,\beta$ -二取代 $\gamma$ -丁内酯(图式 5-10)。



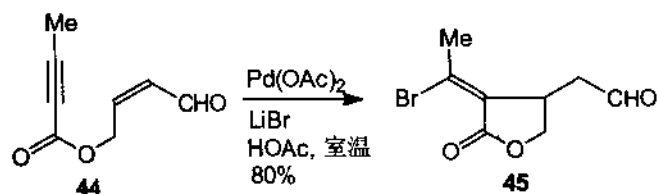
图式 5-10

以合成 isohomopilonic acid **42** 为例说明这个策略<sup>[24]</sup>。环外双键通过氢化首先得到顺式- $\alpha,\beta$ -二取代产物。然后水解打开内酯环,接着再内酯化得到反式- $\alpha,\beta$ -二取代产物 **41**。通过这一方法,能得到具有高立体选择性的反式- $\alpha,\beta$ -二取代的产物(图式 5-11)。



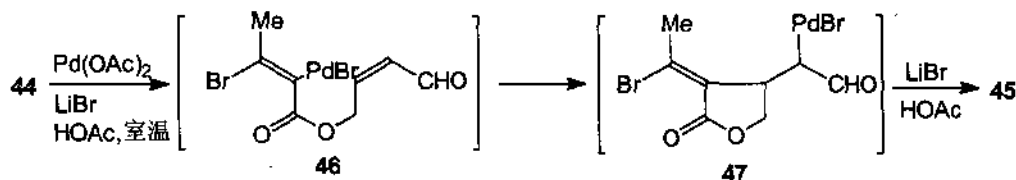
图式 5-11

② 顺式 $\alpha,\beta$ -二取代内酯。顺式- $\alpha,\beta$ -二取代内酯的合成已通过方法(IV)实现。最近,发现 2-丁炔酸 4'-氧代-2'-丁烯酯 **44** 在 LiBr 和 HOAc 的存在下,以  $\text{Pd(OAc)}_2$  为催化剂,室温可得到内酯醛 **45**(图式 5-12)<sup>[14]</sup>。



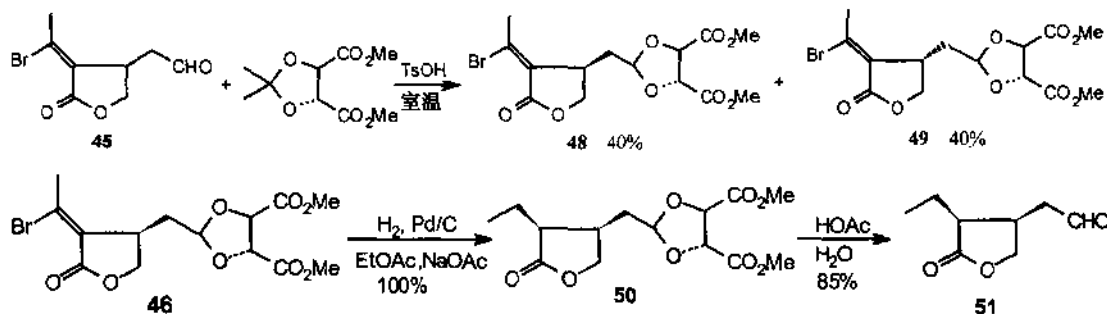
图式 5-12

这个环化反应是分子内的亲核试剂——炔烃- $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的偶联反应<sup>[25]</sup>。推断该反应的机理如下：三键卤钯化得到烯基钯中间体 **46**，然后双键插入形成 2-氧代烷基钯中间体 **47**。形成产物的关键步骤是中间体 **47** 中碳-钯键的质子解而再生两价钯催化物种(图式 5-13)。



图式 5-13

化合物 **45** 能用下列方法转化为内酯醛 **51** 的任意一个对映异构体：首先用(+)-2,3-*O*-亚异丙基-D-酒石酸二甲酯将其转化为非对映异构体(缩醛)，柱层析将非对映异构体分离，然后氢化，水解即可得到。因此，用该方法合成了(+)-毛果云香碱[(+)-pilocarpine](图式 5-14)<sup>[14]</sup>。



图式 5-14

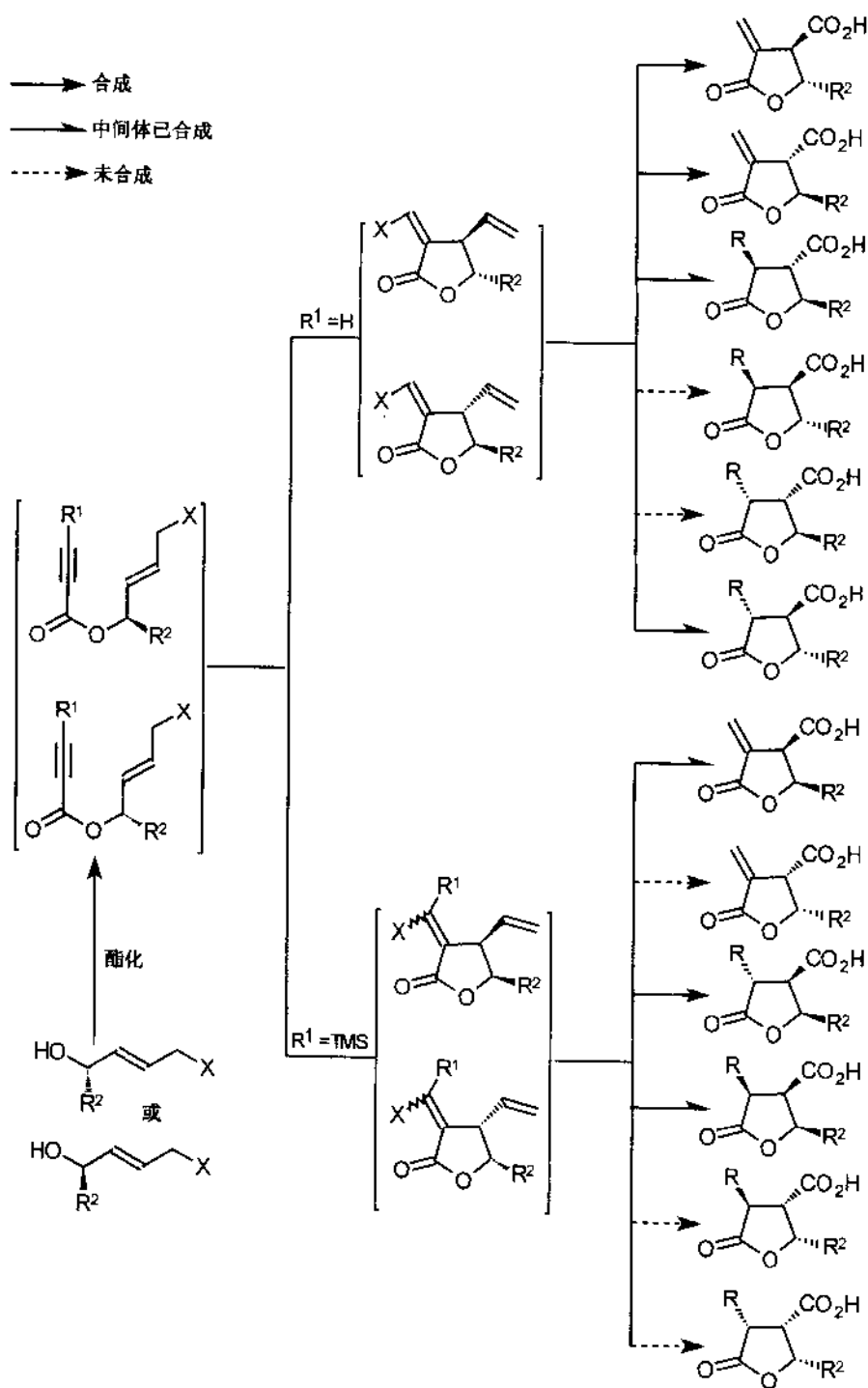
这里，我们用以合成顺式-或反式- $\alpha,\beta$ -二取代内酯的策略是和以前相同的，我们通过将内酯醛转化为非对映异构的缩醛加以拆分以得到光学纯的产物。

使用这样方法合成了一系列具有不同立体化学的 $\gamma$ -丁内酯，如图式 5-15 所示。

### 5.3 亲核钯化启动的炔-烯偶联反应

金属有机化合物对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的共轭加成是形成碳-碳键的重要方法之一<sup>[26]</sup>，其中碱促进的稳定碳负离子或有机铜试剂促进的加成已进行过深入研究<sup>[26,27]</sup>，有许多天然产物的全合成就是基于这样的共轭加成<sup>[28]</sup>。近来，已发表了亲核试剂包括烯醇硅醚类或有机硅烷在路易斯酸催化下的加成反应，以补一般须要碱性条件之不足<sup>[29]</sup>。但是，这些方法大都须要先制备等当量的有机金属试剂，如有机锂、格氏试剂及其他高活性的中间体，而这些试剂往往会影响到那些敏感的官能团，在制备那些多官能团化合物时，通常采用保护-脱保护的方法来克服这些困难<sup>[30]</sup>。

最近，炔烃和烯丙醇可以在钨铈化合物的催化下偶联而生成 $\gamma,\delta$ -烯酮和烯醛<sup>[31,32]</sup>，但是需要苛刻的条件，而上述反应的区域选择性也不太好。曾有一个反应例子是由金属交换而得来的有机钯物种能促进有机汞化合物和 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的 1,4-加成<sup>[33]</sup>。另一方面，烯基钯中间体容易从炔烃的卤钯化和氧钯化得到<sup>[9,34-37]</sup>。在我们以前研究过的二价钯催化的反应中，曾用卤钯化-环化-去杂原子钯化作为关键步骤，发展了一系列高效的方法来合成 $\alpha$ -亚甲



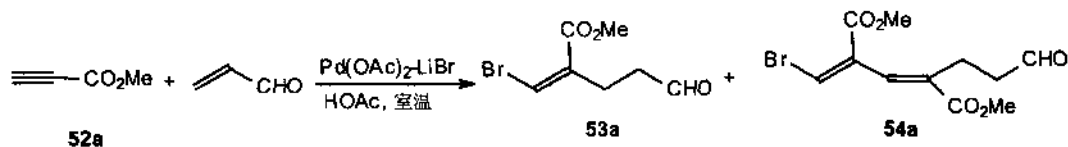
图式 5-15

基- $\gamma$ 丁内酯衍生物<sup>[11,38,39]</sup>。在研究这一方法的范围和合成应用时,我们偶然发现了分子内钯催化共轭加成反应,这一方法曾用来完成(+)-毛果云香碱的表观合成<sup>[14]</sup>。在这一反应中,一个带有醛基的烯炔酯 **44** 在 Pd(II)催化下环化而生成带有醛基的 $\gamma$ 内酯 **45**, 基于这一分子内的

反应, 我们发展了卤钯化共轭加成的串联反应<sup>[25a]</sup>和氧钯化-共轭加成的串联反应<sup>[25b]</sup>, 这些方法可以高效并高立体选择性地合成多官能团的羰基化合物。

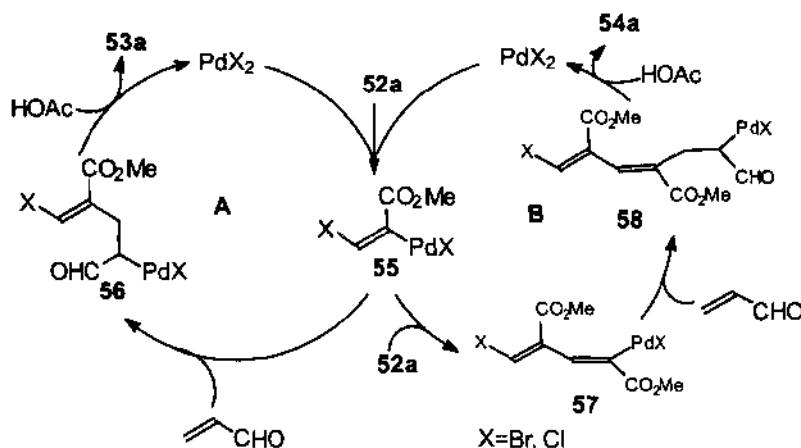
### 5.3.1 生成 $\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物的催化的串联加成途径<sup>[25a]</sup>

当丙炔酸甲酯 **52a** (1.0 mmol) 和丙烯醛 (5.0 mmol) 在  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.02 mmol) 和  $\text{LiBr}$  (4.0 mmol) 存在下, 在乙酸中反应时, 生成 **53a** 和 **54a** 两个化合物 (图式 5-16)。



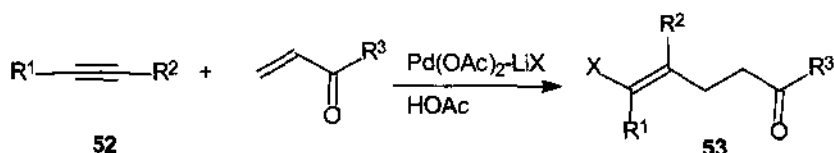
图式 5-16

化合物 **53a** 是 1:1 共二聚产物, 而 **54a** 是共三聚产物, 这两个产物的生成可以用下列机理来解释。由 **52a** 在  $\text{HOAc}$  中发生反式卤钯化反应而首先生成烯基钯中间物 **55**, 接着插入丙烯醛 (途径 A) 或再插入一分子炔酸酯后再插入丙烯醛 (途径 B), 发生连接炔烃插入的原因可能是由于炔烃比烯烃具有较高活性的缘故。这两个途径最后都要经过碳-钯键的质子解以再生催化的  $\text{Pd}(\text{II})$  物种和生成 **53a** 和 **54a** (图式 5-17)。



图式 5-17

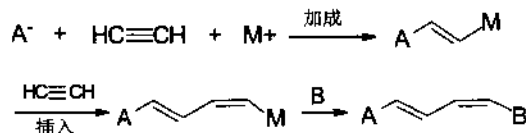
将 **52** 慢慢加入到其他反应物 (包括丙烯醛、 $\text{LiBr}$  和  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) 的溶液中, 可以提高 **53a** 的产率, 贫电子炔烃和苯炔都能以良好的产率和丙烯醛或甲基乙烯基酮生成 1:1 共二聚产物, 反应的区域选择性受炔烃上取代基的电性的影响。这一点和 Kaneda 等报道的结果相同<sup>[9]</sup>, 即卤素总是进攻电性较为正的碳原子上。对丙炔酸酯而言, 有较高的立体选择性, 只得到 *Z* 式产物; 对取代的炔酸酯而言, 得到 *Z/E* 异构体的混合物, 这是由炔烃的卤钯化的立体选择性所决定的 (图式 5-18)<sup>[11,38,39]</sup>。



图式 5-18

### 5.3.2 一种高效制备带官能团的(E,Z)-二烯的方法<sup>[40]</sup>

分子中具有特殊的(E,Z)构型的双键通常会有特殊的功能,因而它们的立体选择性合成具有很大的挑战性。从直接的反合成分析来看,如果加成反应是高度立体选择性的话,它可以由两分子的乙炔相互加成而形成(E,Z)-二烯。实际上,从已经研究得很清楚的金属有机化合物的基元反应来看,可以设计出二个乙炔分子的串联加成,可以生成(E,Z)-共轭二烯的结构(图式 5-19)。

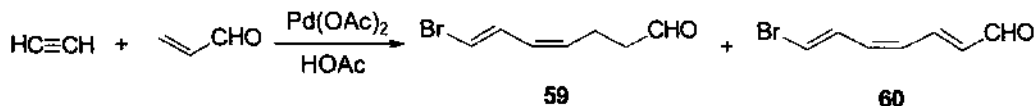


图式 5-19

在这一系列反应中,反式加成和顺式插入这一立体化学规律导致构成其他方法很难达到的共轭(E,Z)双键构型。尽管这一系列反应达到极度高效的选择性,在文献中只有一个例子表达了这一概念:即 Kaneda 等所发展的钯催化的乙炔和烯丙基氯的共三聚反应<sup>[9]</sup>,但反应产率低,只得到共二聚和共三聚的混合物,而且共三聚产物的立体化学也没有肯定。

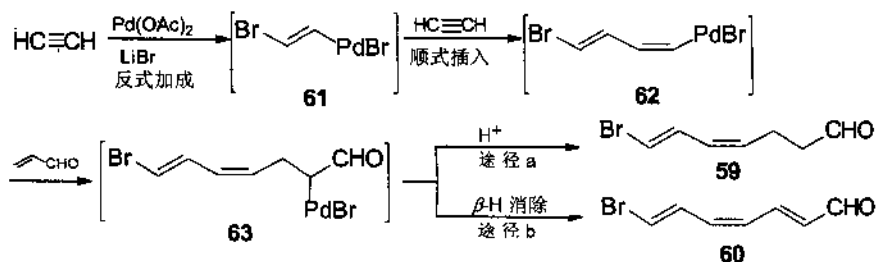
从最近发展的 $\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物的合成来看,是一个由卤素促进的质子解而有效地使 Pd(II)催化物种循环以形成卤离子、炔烃和 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的串联加成反应<sup>[25]</sup>。在这一反应的启发下,我们试探了乙炔和 $\alpha,\beta$ -不饱和和贫电子烯烃在钯催化下的反应,以研究发展合成(E,Z)共轭二烯新方法的可能性。

我们先用丙烯醛为溶剂以避免乙炔的聚合。当在 15℃ 时,将乙炔通入丙烯醛、HOAc、Pd(OAc)<sub>2</sub> 和 LiBr 的混合物中。2h 后,钯黑立即生成。反应生成预期的二烯醛 59 和 $\alpha,\beta$ -不饱和三烯醛 60,其产率分别为 220% 和 80% [产率是按 Pd(OAc)<sub>2</sub> 计算的]。化合物 59 能用柱层析小心地纯化,其 NMR 数据确实表明是具有(E,Z)构型的分子(图式 5-20)。



图式 5-20

59 和 60 的生成及其立体化学可以用下列机制来解释(图式 5-21)。



图式 5-21

初步结果显示,在有极性溶剂、高浓度的乙炔、高浓度的卤离子和低温的条件下有利于形成 59。在大部分情况下,用 HOAc 为溶剂,将乙炔迅速通入反应混合物中,经层析分离

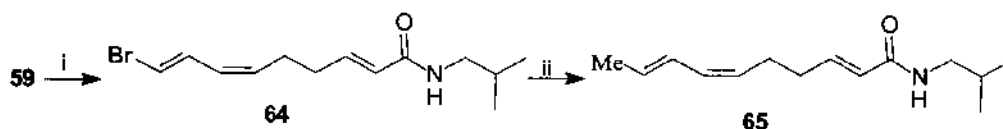
后可以得到主要产物 **59**。

这一反应的单纯、高催化活性和高立体选择性,使得我们有兴趣研究其他贫电子烯烃在卤化锂存在下的乙炔-烯烃串联加成反应。初步结果显示,不同的 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物都高立体选择性地生成(*E,Z*)-共聚物。对于有空间阻碍的底物产率相对较低。不论是氯化锂还是溴化锂均生成较高产率的卤代二烯基羰基化合物,而碘化物则反应活性较低,不能分离到纯的碘取代类似物。

具有较弱吸电子性的烯烃如丙烯腈和丙烯酸甲酯不能生成共三聚产物。而硝基乙烯却是非常有效的亲电试剂,反应后生成相应的硝基取代的双烯。因此,由于产物中烯基卤、羰基和硝基等基团的丰富的反应性,这一反应提供了制备一大批具有(*E,Z*)-二烯结构的不饱和化合物的前体的有效方法。

这一方法的应用可以用 Spilanthol 的合成来说明。Spilanthol 又称 Afinin,是从 *Spilanthus Oleaceae* Jacq. 中分离得到的,是迄今为止分离得到而鉴定清楚的、天然的异丁基酰胺中杀虫活性最强且又最稳定的一种<sup>[41]</sup>。已有几个小组报道过 Spilanthol 的合成,都采用多步法及产率甚低<sup>[41,42]</sup>。

我们将从乙炔-丙烯醛共三聚产物(*E,Z*)-双烯醛 **59** 经 Wittig 烯化<sup>[40]</sup>,再在钯催化下和 MeZnCl 偶联即得 Spilanthol **65**,产率为 55%(图式 5-22)。



反应条件: i)  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CHMe}_2\cdot\text{Br}$ , LDA, THF, 62%

ii)  $\text{MeZnCl}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , THF, 89%

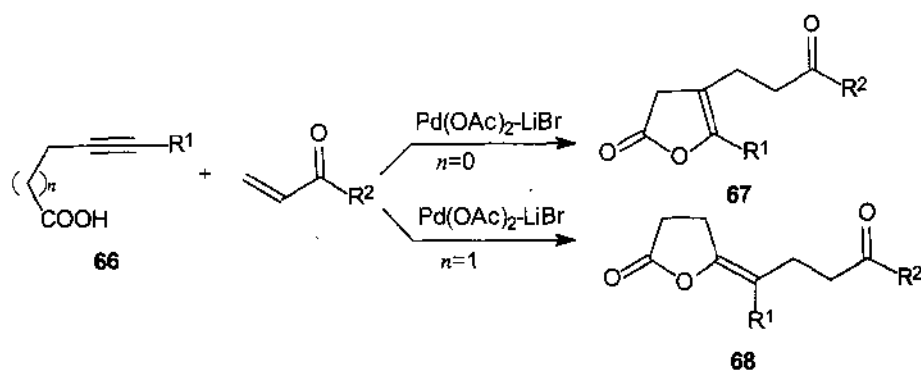
图式 5-22

### 5.3.3 通过串联的亲核钯化和共轭加成的亲核试剂-炔烃- $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的偶联<sup>[25b]</sup>

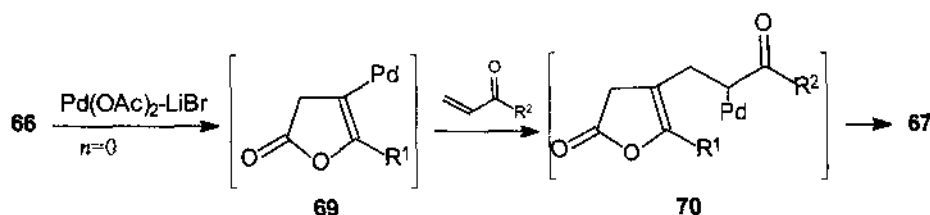
叁键的氧钯化是一种类似卤钯化的反应<sup>[36,37]</sup>。我们设想:炔烃氧钯化后发生 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的插入,进而可以生成 1,5-二羰基化合物,于是试探了乙酸锂和丙炔酸甲酯在催化量  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  下的反应。当没有 LiBr 存在时, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  迅速分解成金属钯,从 **52a** 不能得到任何产物;而当有 LiBr 存在时生成有卤素参与的产物 **53a** (图式 5-16)。

然而,分子内的羧基却能实现这一氧钯化-丙烯醛偶联反应。用  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  为催化剂,3-庚炔酸(**66a**)及 5mol 的丙烯醛在 LiBr(2mol)存在下,在醋酸中高产率地生成环化产物 **67a**。4-取代 3-丁炔酸也能顺利地反应生成和丙烯醛偶联的产物。值得注意的是,尽管这时卤钯化还有竞争,但实际上却只生成分子内的氧钯化产物。从 4-烷基炔酸和丙烯醛生成 $\gamma,\delta$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯衍生物 **68**,产率及立体选择性均良好,从 **66** 只生成(*E*)-**68**,说明叁键的氧钯化是按反式进行的。用甲基乙烯酮作烯烃时也得到良好产率的内酯酮,说明了这一反应是得到多种多取代内酯的简便方法(图式 5-23)。

类似于上述形成 $\gamma,\delta$ -不饱和羰基化合物,可以假设此反应的一般机理:首先配位的 **66** 的叁键发生氧钯化生成烯基钯中间体 **69**,经丙烯醛插入后生成(2-氧烷基)钯中间体 **70**,生成产物 **67** 并再生  $\text{Pd}(\text{II})$  催化物种的关键一步为 **70** 中碳-钯键的质子解(图式 5-24)。



图式 5-23



图式 5-24

#### 5.4 Pd(II)催化的炔酸烯丙酯环化和烯炔偶联反应中涉及到的一些金属有机混合物的基元反应

在仔细地研究了炔酸酯在卤化钯催化下的环化反应以后,我们详细地研究了下面的基元反应:卤钯化(方法 I-IV)、 $\beta$ 杂原子消除(方法 II)、碳钯键的质子解(方法 IV)和卤离子对上述反应中的作用。

##### 5.4.1 卤钯化

烯基钯中间体可以进行许多催化反应,例如烯炔偶联<sup>[43]</sup>、羰基化<sup>[44]</sup>、Heck 反应<sup>[45]</sup>和烯炔环化<sup>[2a]</sup>。通常,烯基钯物种可通过烯基卤或三氟甲磺酸酯与零价钯氧化加成得到,而这需要无氧条件。产生烯基钯的另一个方法是亲核试剂进攻炔钯络合物<sup>[2a,9,10c,34,46]</sup>。

环化产物的环外双键的 *E* 或 *Z* 式选择性主要是受卤钯化立体化学的途径所控制<sup>[8,10]</sup>。受极性导向的卤钯化决定了反应的区域选择性,得到五元环的产物,顺式-或反式-卤钯化分别导致 *E* 式或 *Z* 式构型。炔烃的卤钯化已被广泛地研究<sup>[10,47]</sup>。氯化锂的摩尔比越大,溶剂的极性更大,通常有利于反式卤钯化<sup>[9,10,47]</sup>。我们发现,立体化学主要受到溶剂的极性和卤离子浓度的影响,这与所报道的内容是一致的<sup>[6,47]</sup>。在非极性的溶剂中只能得到低产率和差的选择性。表 5-4 总结了溶剂和卤离子浓度对反应的 *E*、*Z* 式选择性的影响。低浓度的卤离子不适于这些反应,随着卤离子浓度的增加,就能方便地控制 *E*、*Z* 式的选择性。

表 5-4 卤离子浓度对环化产物环外双键立体化学的影响

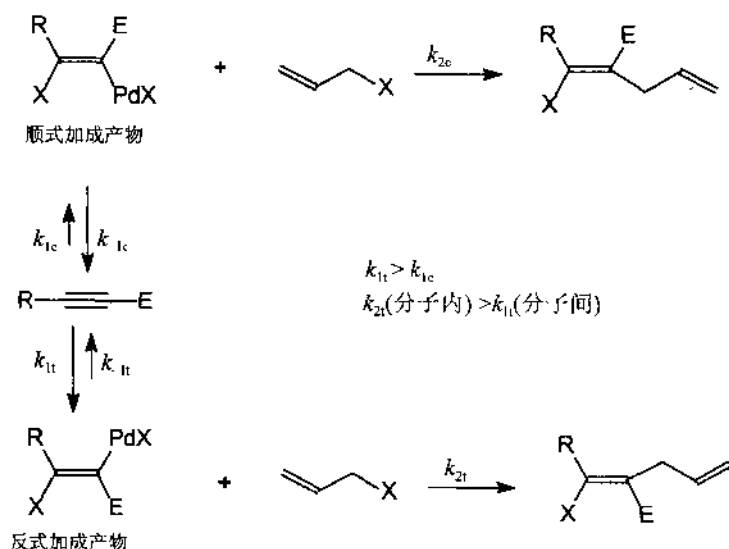
反应类型	1 R <sup>1</sup>	LiX/mol	产物	产率/%	Z:E	参考文献
(I)	Me	0.5	2	68	78:22	[8b]
(X=Br)		2		82	89:11	[8b]
		4		82	>95:5	[8b]



续表

反应类型	1 R <sup>1</sup>	LiX/mol	产物	产率/%	Z:E	参考文献
(II)	Me	0	3	42	77:23	[12c]
(X=Br)		2		85	90:10	[12c]
		4		95	>97:3	[12c]
		6		93	>97:3	[12c]
		10		91	>97:3	[12c]
(III)	Me	2	4	70	33:67	[13]
(X=Cl)		4		66	90:10	[13]
		6		64	>97:3	[13]

该环化反应的环外双键的立体化学的选择性比氯化钯催化的炔酸酯与烯丙基卤化物分子间的偶联反应的立体化学的选择性高得多<sup>[9,48]</sup>。有两个可能的理由：反应物与钯形成的氯化钯-烯炔络合物有利于卤离子从该配位体的外部进攻，这就预期了反式-卤钯化进而生成 Z-选择性的产物<sup>[47,49]</sup>；而且在分子内的环化反应中，碳-碳双键插入到碳—钯键比动力学控制的反式-卤钯化产物的异构化快得多(图式 5-25)。



在丙炔酸烯丙酯类型(II)的反应中，观察到影响卤钯化选择性的另一因素。当在两价铜盐的存在下，丙炔酸酯卤钯化单一地给出 E-构型的环化产物，这与其他 3-位取代的炔酸酯的结果是不同的<sup>[12a]</sup>（表 5-5）。

方法(II)的不寻常的选择性可能归因于末端炔烃和非末端炔烃与卤化铜或氯化铜-氯化钯络合物<sup>[50]</sup>有不同的作用机制，其机理尚在进一步研究中<sup>[12d]</sup>。

#### 5.4.2 $\beta$ -杂原子消除

$\beta$ -氢消除，也称 $\beta$ -消除，是氢和钯以 Pd-H-X 的形式进行的顺式消除，发生在烷基钯络合物，得到钯氢和烯烃。钯氢物种容易转化为零价钯，尤其在碱性介质中<sup>[6]</sup>。在催化循环中，

表 5-5  $\text{CuX}_2$  对环化产物中环外双键立体化学的影响

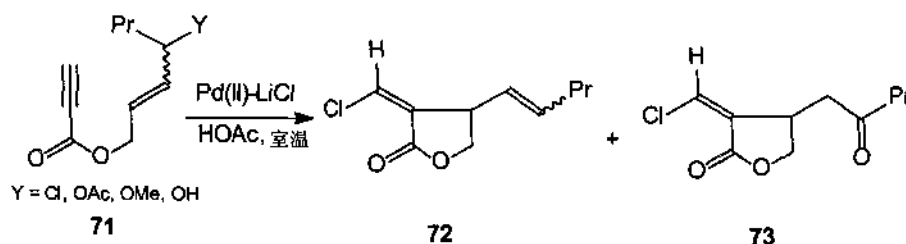
反应类型	1 R'	产 物	构 型	参考文献
(I)	H	2	Z	8b
(无 $\text{CuX}_2$ )	烷基		Z	8b
(II)	H	3	E	12a
(有 $\text{CuX}_2$ )	烷基		Z	12a

为了再生两价钯物种,在方法(I)的化合物 1 中引入一个杂原子取代的甲基,这样碳钯键的淬灭就能以 $\beta$ 杂原子消除形式进行。

虽然金属的 $\beta$ 杂原子消除是一个普遍的反应,但现在还只知道为数不多的例子,对这一过程的普遍性还缺乏认识<sup>[51~55]</sup>。我们以 2-炔酸-4'-杂原子-2'-烯酯环化得到 $\alpha$ -亚烷基- $\gamma$ -丁内酯为模型,研究了 $\beta$ 杂原子消除的反应性和立体化学。

#### 5.4.2.1 钯和在钯的 $\beta$ 位的不同杂原子消除的反应性<sup>[8c,56]</sup>

丙炔酸-4'-杂原子-2'-庚烯酯在醋酸溶剂中,以醋酸钯为催化剂,在氯化锂的存在下,室温顺利地得到环化产物(反应条件:炔酸酯(1.0mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 mmol),  $\text{LiCl}$ (4.0 mmol),  $\text{HOAc}$ (5ml, 室温)(图式 5-26)。



图式 5-26

当底物 71 的离去基团是氯原子( $\text{Y}=\text{Cl}$ )时,就很快环化给出 $\beta$ 杂原子消除产物,该反应高产率地得到单一环化产物,而没有 $\beta$ -氢消除产物的生成。对于离去基团为醋酸酯的底物( $\text{Y}=\text{OAc}$ ),也能顺利地环化而发生 $\beta$ -乙酰氧基消除得到单一的产物,但是反应速度比相应的氯取代底物慢。当离去基团为甲氧基( $\text{Y}=\text{OMe}$ )时,反应仍能快速进行,发生 $\beta$ -甲氧基消除得到单一环化产物。当离去基团为羟基( $\text{Y}=\text{OH}$ )时,反应慢得多,而且除了预期产物 72 外,还生成 $\beta$ -氢消除产物 74。因此, $\beta$ 杂原子消除的能力为: $\text{Cl} > \text{OMe} > \text{OAc} > \text{OH} \sim \text{H}$ 。

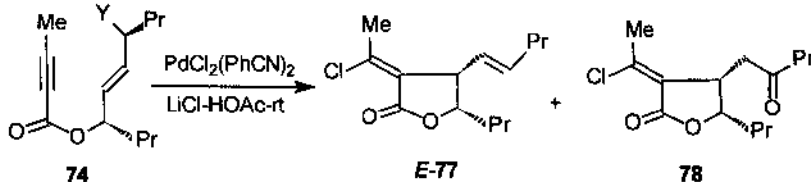
#### 5.4.2.2 钯与钯的 $\beta$ 位的离去基团消除的立体化学<sup>[56]</sup>

虽然 $\beta$ -氢消除要求钯与 $\beta$ -氢处于顺式共平面的事实已研究得很透彻<sup>[57]</sup>,但是对于钯与位于钯 $\beta$ 位的杂原子的消除的立体化学还研究得很少。Daves 报道醋酸钯的消除需要钯与醋酸根处于反式共平面<sup>[54]</sup>。Henry 报道了没有立体要求的氯化钯的消除<sup>[49]</sup>。研究杂原子消除的立体化学的困难在于缺少一个适合于该反应的模型。甚至在炔酸酯 71 的环化反应中,底物中的碳-碳双键的 *re*-面和 *si*-面都能和乙烯基钯配位,通过分子内插入形成的中间体具有可变性,这就造成观察到消除产物的立体化学的随机性。

在原先的工作中<sup>[11a]</sup>,我们发现分子内的碳-碳双键的插入这一步的非对映选择性受到环化底物的 3-和 1'-取代基的控制。对于 2-丁炔酸酯 74,在 1'-位的丙基控制了分子内插入的立体化学,得到单一产物顺式内酯。在这样的一个立体选择性的基础上,当我们选择有立体

要求的 2-丁炔酸酯 **74** 作为模型化合物来研究 $\beta$ -杂原子消除的立体化学时,就会产生一个带有新形成的碳-钯键的具有一定立体规定的环状中间体 **76**。接着根据消除反应所要求的立体化学消除钯和离去基团得到 *Z*-或 *E*-构型(指双键)的内酯(表 5-6)。

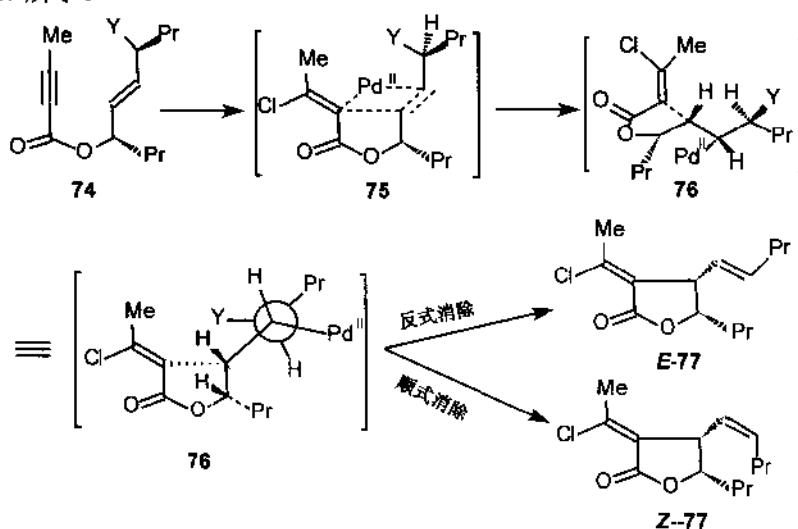
表 5-6 钯和在其 $\beta$ 位的离去基团消除的立体化学



底物	离去基团 Y	时间/h	分离产率/%	
			77( <i>E</i> : <i>Z</i> )	78
74a	OH	60	23(>97:3)	51
74b	OAc	60	91(>97:3)	
74c	Cl	60	85(>97:3)	

反应条件: 炔酸酯(1.0mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.05mmol),  $\text{LiCl}$ (4.0mmol), 和  $\text{HOAc}$ (5ml), 室温。

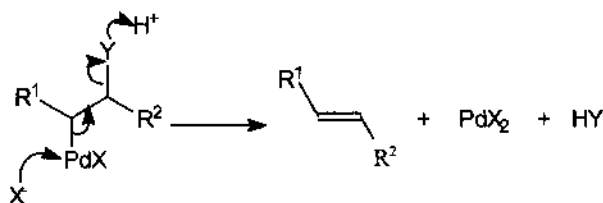
表 5-6 的结果显示了钯与离去基团如氯离子、醋酸根和羟基的消除的高度立体选择性, 如图式 5-27 所示。



图式 5-27

钯与离去基团的反式消除将得到内酯的 $\beta$ -位烯基双键为 *E*-式构型, 而在该环化条件下也稳定的 *Z*-式双键则将是顺式消除的结果<sup>[11b]</sup>。在我们研究的所有例子中, *E*-式双键是我们得到的唯一产物, 这一结果显示消除为反式共平面消除。

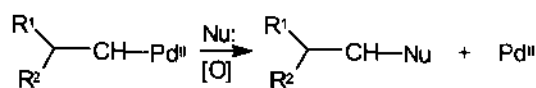
在所有的例子中, 都使用了高浓度的卤离子和酸性溶剂。基于 $\beta$ -消除的立体化学, 很有可能 $\beta$ -消除是通过一个类似于 *E*-2 的机理。卤离子先进攻钯, 然后消除质子化的离去基团(钯与质子化的离去基团处于反式共平面)(图式 5-28)。当然, 该机理还需要进一步详细研究。



图式 5-28

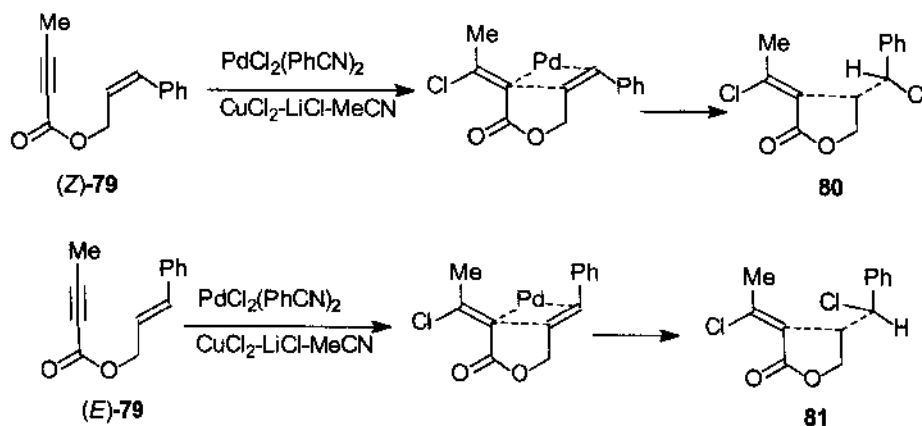
#### 5.4.3 碳-钯键的氧化断裂

在方法(II)中,用氯化铜氧化断裂碳-钯键。在许多钯催化的反应中,当存在亲核试剂时,碳-钯键的氧化断裂经常发生<sup>[58]</sup>。氧化剂使得碳-钯键削弱,使得钯变成了容易离去的基团<sup>[59]</sup>,结果产物就通过亲核取代而形成(图式 5-29)。



图式 5-29

虽然已经对碳-钯键的氧化断裂进行了广泛地研究,但这些反应的详细机理还仍然是一个谜。为了提供该反应的机理的事实根据,对这些断裂的立体化学进行了研究。根据立体化学的结果,断裂反应的机理可能是通过还原消除<sup>[60]</sup>、自由基历程<sup>[61]</sup>或者通过碳原子上亲核取代离子机理<sup>[62]</sup>。Bäckvall 观察到在氯离子的存在下,氯化铜诱导的 $\beta$ -氧代烯丙基钯的断裂,主要得到碳的构型翻转的产物<sup>[62a]</sup>。我们选择了环化反应方法(II)作为研究碳-钯键氧化断裂的立体化学的模型。当 2-丁炔酸-3'-苯基-2'-(Z) (和 2'-(E))-烯丙酯((Z)-79 和(E)-79)作为模型化合物时,在相同的环化条件下( $\text{CuCl}_2$ (10mol),  $\text{LiCl}$ (2mol),  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.1mol), MeCN 为溶剂, 室温)<sup>[12a]</sup>, 它们分别得到不同的非对映异构体 80 和 81, 表明碳-钯键的氧化断裂在我们的体系里有很高的立体选择性(图式 5-30)。



图式 5-30

在我们较早发表的文章中<sup>[12a]</sup>, 因为不能从  $^1\text{H}$  NMR 谱准确地看出非对映异构体, 我们就参考 Bäckvall 的机理<sup>[62a]</sup>将其归属。从 X 射线衍射的结果惊奇地发现, 我们的结果与 Bäckvall 的结果相反。例如, 在我们的体系里, 碳-钯键被氯化铜氧化断裂得到的主要是碳原子构型不变的产物, 即使在大量的氯离子过量的情况下也一样<sup>[63]</sup>。就我们所知, 碳-钯键被氯化铜

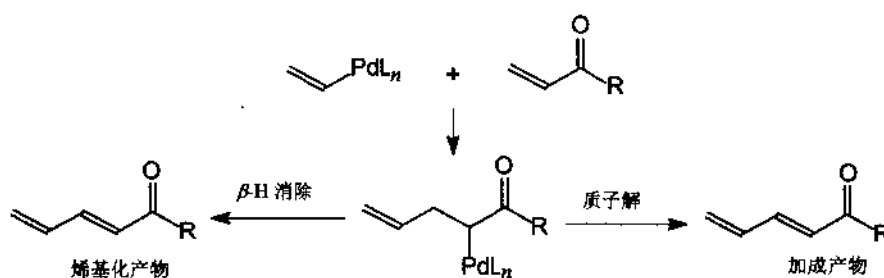
所氧化断裂得到构型保持的唯一例子是氯化铜所促使的 $\beta$ -苯乙基-钯键的氧化断裂<sup>[64]</sup>, 这可能通过邻基参与使得构型不变。为了排除苯基可能导致的异常的立体化学, 笔者使用烷基(甲基和丙基)化合物, 但是结果显示同样的立体化学。这表明这个反应中碳-钯键的氧化断裂可能通过还原消除或  $S_N1-S_Ni$  型的机理<sup>[65]</sup>。

我们这个模型的优点是研究孤立的碳-钯键氧化断裂的立体化学, 不像其他的研究: 钯的附近有大的基团或配位基团可能参与和诱导不同的立体化学<sup>[62]</sup>。

#### 5.4.4 碳-钯键的质子解

在方法(IV)中, 关键的一步是碳-钯键的质子解。像多数第二和第三周期过渡金属-碳键一样, 碳-钯键的水解反应很慢。而碱金属和碱土金属则不同, 水解反应很快。

烯基钯物种通常与 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物经过插入所成的中间体, 以 $\beta$ -氢消除得到烯基化产物, 而不是通过质子解得到加成产物(图式 5-31)<sup>[45,66]</sup>。有几个例子是关于碳-钯键被酸水解而淬灭的<sup>[67]</sup>, 但是加成产物受到多方面因素的影响<sup>[68]</sup>。



82

图式 5-31

通常,  $\beta$ -氢消除的途径可以由于加入过量叔膦而受到抑制<sup>[69]</sup>。但当我们将此方法用于从炔烃卤钯化而得到烯基钯和丙烯醛的反应时, 发现叔膦也抑制了丙烯醛的插入反应。考虑到钯原子上电荷密度的增加也可以降低顺式 $\beta$ -氢消除的可能性<sup>[69a]</sup>, 而过量卤化物配体可能用于这一目的时, 我们发现: 烯基钯中间体和丙烯醛在过量 LiBr 和 HOAc 存在下的确能发生反应<sup>[25b]</sup>。于是, 发展了一个二价钯催化的卤离子-炔烃- $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的偶联反应, 生成 $\gamma, \delta$ -不饱和羰基化合物<sup>[25]</sup>。在此反应中, (2-氧烷基)钯中间体的质子解有效地使催化物种循环。这个卤素-炔烃- $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物偶联的分子内反应构成了方法(IV), 即质子解淬灭碳-钯键, 在合成(+)-homopilopicaldehyde 中得到了应用<sup>[14]</sup>。

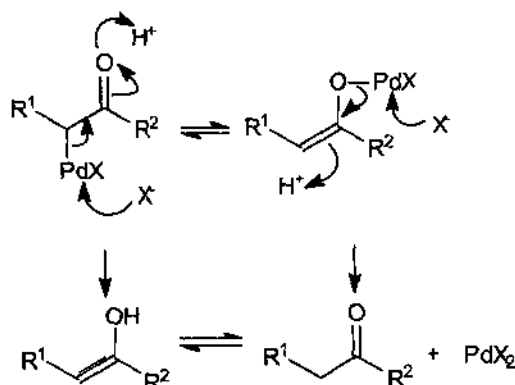
这一反应能够顺利进行可能由于以下两个因素: ①在过量卤离子的存在下通过其供电子于钯并占有了顺式消除所需的空配位, 使得 $\beta$ -氢消除不易发生; ②中间体 82 实际上是一个离域的烯基钯可能由于卤离子对钯中心的亲核进攻而发生 Pd-O 键的断裂(图式 5-32)<sup>[33]</sup>。

#### 5.4.5 反应中卤离子的作用

上述反应中, 生成产物及再生 Pd(II)催化物种的关键步骤是 47、56、57、63、70、82 中的碳-钯键的质子解。通常, 烯基钯物种和 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物反应通过插入反应所得中间体经 $\beta$ -H 消除反应而得烯基化产物, 而不是通过质子解而生成加成产物<sup>[45,66]</sup>。

虽然原则上碳-钯键的质子解也是一个重要的有机钯化合物的反应, 但文献上有关其研究和应用的报告却比 $\beta$ -H 消除反应及其他基元反应要少得多<sup>[67g,h]</sup>。

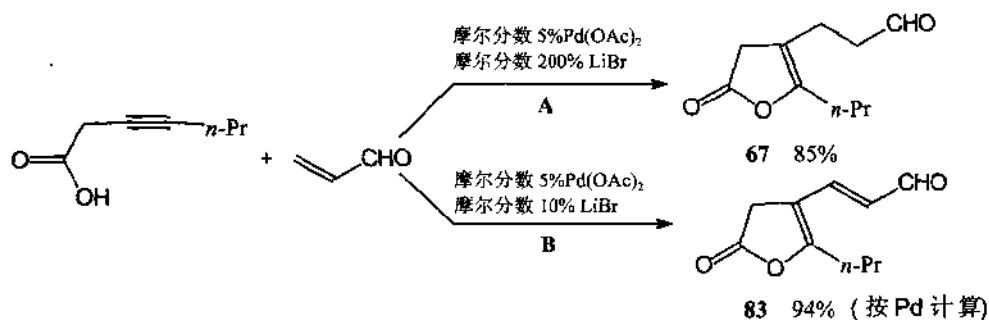
我们的研究说明, 过量的配位卤离子能抑制 $\beta$ -H 消除反应并在酸性中促进质子解反应<sup>[25,40,48]</sup>,



图式 5-32

在制备(*E,Z*)-二烯时,在高浓度的 LiBr 下能得到纯的 **59**,但当在较低浓度的 LiBr 时,此反应除了生成预期的二烯醛 **59** 外还有三烯醛 **60**,其产率分别为 220%及 80%(按 Pd 计算)。我们发现, LiBr:Pd 的比例对反应有极大的影响,当 LiBr:Pd 的比例从 10:1 增至 200:1 时,反应的催化活性明显地增加,而反应产率也从 550%增至 3980%(按 Pd 计算)。这可以用卤离子和钯先发生配位,使质子解优先于 $\beta$ -H 消除的发生来解释。

在高浓度 LiBr 时,用氧钯化这一步骤可以得到高得率的内酯 **67**,当在较低量的 LiBr 时,即可以 94%产率(按 Pd 计算)的 $\beta$ -H 消除产物 **83**。同时还有钯黑沉淀生成<sup>[25b]</sup>,这一点又一次说明了卤离子在这一反应中重要作用(图式 5-33)。



图式 5-33

## 5.5 [PdCl]和[PdH]催化的烯炔偶联的比较

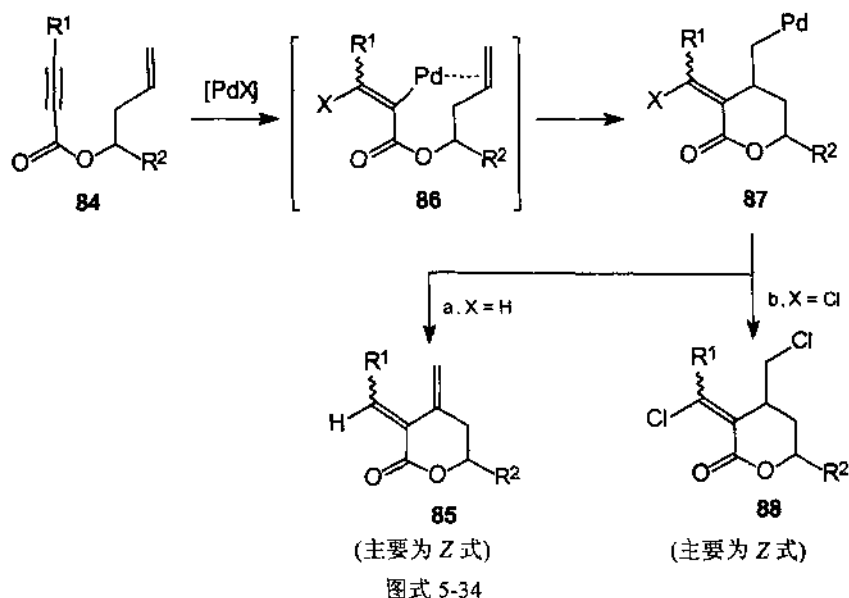
### 5.5.1 炔酸烯丙酯的环化

前面已经讨论了氯化钯催化的炔酸烯丙酯的环化反应。而 Trost 发展了一种钯-氢物种催化的烯炔环化异构化,该反应具有很好的立体选择性和原子经济性<sup>[2a]</sup>。在我们早期研究钯催化的炔酸烯丙酯的环化中,我们不用零价钯或钯氢物种的原因是避免底物中烯丙酯的碳-氧键的可能断裂<sup>[4]</sup>。高烯丙酯没有这一副反应的可能,因此,用 2-炔酸高烯丙酯作为底物,用[PdCl]和[PdH]两种不同的催化体系作比较<sup>[15]</sup>。

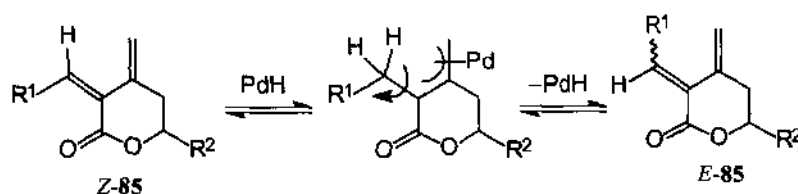
以 2-炔酸高烯丙酯为底物,以醋酸钯-醋酸为催化体系的环化反应(图式 5-34)的结果列于表 5-7。

表 5-7  $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-HOAc}$  催化的 2-炔酸高烯丙酯的环化

底物 84		产物 85	
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率/%	Z:E
Me	H	87	82:18
Ph	H	82	80:20
Me	Me	69	67:33
Ph	Me	75	75:25
n-Bu	H	复杂混合物	



如同我们所预期的一样, 环化很顺利地进行了, 以高产率得到以 *Z*-异构体(指环外双键)为主要的  $\delta$ -内酯 **85**。然而, 对于 2-庚炔酸高烯丙酯( $\text{R}^1=n\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ), 反应没有得到可鉴定的产物, 这可能是由于钯氢物种将叁键异构化而产生副反应<sup>[9]</sup>所致。该反应途径可以用文献中类似的机理来解释: 叁键氢钯化得到乙烯基钯中间体 **86**, 接着分子内的双键插入和  $\beta$ -氢消除得到环化产物 **85**(途径 a, 图式 5-34)。



图式 5-35

以 MeCN 为溶剂, 在  $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{CuCl}_2$  和  $\text{LiCl}$  的存在下, 化合物 **84** 在室温反应可得到产物 **88**, 如表 5-8 所示。对于 2-丁炔酸高烯丙酯, 反应只得到产物(*Z*)-**88**, 而 2-丙炔酸高烯丙酯, 只得到单一的产物(*E*)-**88**。这与我们以前的研究结果一致<sup>[12]</sup>。

表 5-8  $\text{PdCl}_2$ -催化的 2-炔酸高烯丙酯的环化

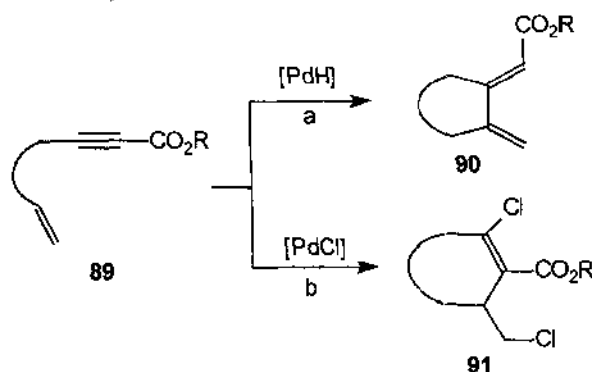
底物 <b>84</b>		产物 <b>88</b>		
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率/%	Z:E	反式:顺式
Me	H	62	>97:3	
Me	Me	86	>97:3	>97:3
Me	<i>i</i> -Pr	72	>97:3	>97:3
Me	Ph	77	>97:3	>97:3
H	H	67	<3:97	
H	Me	68	<3:97	>97:3
H	<i>i</i> -Pr	76	<3:97	>97:3
H	Ph	77	<3:97	>97:3

化合物 **85** 的环外双键的立体化学取决于氢钯化的方式。过渡金属氢化物通常以顺式加成到叁键上, 得到顺式加成产物<sup>[70]</sup>。这里产物为 *E*、*Z*-混合物可能由于钯氢物种很活泼, 能使双键异构化而使产物达到一个平衡(图式 5-35)<sup>[5a]</sup>。

我们通过在酯基的 1'-位引入取代基研究了该反应的 1,3-立体诱导。对于 1'-取代的 2-丁炔酸和 2-丙炔酸高烯丙酯, 两个反应都只得到单一的一个非对映异构体。与我们以前的关于炔酸烯丙酯的环化<sup>[12b,c]</sup>有所不同, 二取代产物的顺、反选择性与叁键的取代情况无关, 我们研究过的底物都只得到 $\beta,\delta$ -反式的产物。

### 5.5.2 2-炔酸- $\omega$ -烯酯的环化

在 Trost 的钯氢物种的条件下, 1,6-和 1,7-烯炔的环化异构化以 *exo*, *exo*-的方式发生, 分别得到亚烷基环戊烯和亚烷基环己烷衍生物。当在叁键上引入吸电子基团时, 其区域选择性还是不变(途径 a, 图式 5-36)<sup>[2a]</sup>。



图式 5-36



对于  $\text{PdCl}_2$  催化的反应, 叁键的卤钯化的导向与其电性相符。亲核性的氯离子进攻 2-炔酸酯的  $\beta$ -碳, 使得碳-钯键只能在  $\alpha$ -碳形成; 而 2-炔酸- $\omega$ -烯酯环化的区域选择性则不同(途径 b)<sup>[15]</sup>。

从化合物 **84** 到 **89** 在两种催化体系下得出的结果, 可以得出一些关于区域选择性、立体选择性和底物的限制的结论。

虽然叁键氢钯化和卤钯化都得到烯基钯中间体, 但它们的区域选择性不同: 氢钯化与叁键的极化程度无关, 而卤钯化则严格地服从电性规则。因此, 化合物 **89** 在钯氢催化下得到 *exo*, *exo* 产物, 这是决定于环张力的要求; 另一方面,  $[\text{PdCl}]$  则以 Michael 型加成到贫电子的叁键上<sup>[5]</sup>, 得到 *endo*、*exo* 的环化产物。

在炔酸高烯丙酯的环化中,  $[\text{PdH}]$  和  $[\text{PdCl}]$  催化体系都以良好的产率得到  $\delta$ -戊内酯, 而对于炔烃的键更长一些的丙炔酸酯或炔酸酯就不适用于  $[\text{PdH}]$  催化的环化: 前者底物很快地氧化偶联, 同时析出钯黑; 后者反应复杂。

在  $[\text{PdH}]$  条件下制备双亚烷基环烷烃或  $\delta$ -戊内酯衍生物时, 产率往往随着反应时间的延长而急剧降低。 $[\text{PdH}]$  对多重不饱和化合物诱导产生的副反应就能说明这些结果<sup>[10b]</sup>。这些与  $[\text{PdCl}]$  催化的反应的干净相比, 也显示出卤钯化在区别底物和产物的碳-碳多重键的不同类型方面比氢钯化具有更好的选择性。

与简单的炔烃的环化异构化不同,  $[\text{PdH}]$  对于炔酸高烯丙酯的 *E*、*Z* 构型的选择性很差。然而, 当使用  $[\text{PdCl}]$  催化体系时, 都只得到单一的几何异构体(3-取代的 2-炔酸酯为 *Z* 式, 丙炔酸酯为 *E* 式)。这可以用卤钯化的化学选择性来合理地解释: 不像  $[\text{PdH}]$  物种, 氯化钯与  $\alpha$ -亚烷基  $\delta$ -戊内酯产物不会反应而导致异构化。当异构化被禁阻后, 其立体化学主要受炔烃卤钯化一步所控制: 卤钯化的立体特异性导致碳-碳双键构型的高选择性。

上面结果表明, 贫电子炔烃的卤钯化在区域选择性和立体选择性方面比相应的氢钯化更高。

## 5.6 结论

这个新的烯炔偶联方法对于合成具有生物活性的内酯有如下的优点: 控制  $\alpha$ ,  $\beta$  和  $\beta$ ,  $\gamma$  取代基的立体化学的方便; 在原料中引入立体化学中心的简单; 内酯醛的可拆分性等。当然, 发展该烯炔偶联的不对称催化反应仍然是一大挑战。

亲核试剂-炔烃- $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和羰基化合物偶联反应为合成  $\gamma$ ,  $\delta$ -不饱和羰基化合物和内酯醛(酮)提供了方便的途径, 它们分别从卤化物和羧基亲核试剂得到。当然, 还可能可以扩展到其他亲核试剂以得到碳环和杂环结构。良好的区域和立体选择性, 高的催化效率和温和的反应条件, 使得这些方法成为合成具有敏感官能团的化合物极具吸引力的工具。

所有讨论的反应都是由两价钯化合物启动, 接着发生一系列基元反应: 亲核钯化、烯烃插入和碳-钯键的淬灭以得到最终产物。已研究了碳-钯键的不同的淬灭方法, 都以直接再生两价钯物种完成催化循环为特征。这些两价钯催化反应的最大的优点是不再需要无氧条件。另外, 所有这些反应都显示出卤离子的重要作用, 引起了我们对其机理研究的兴趣。

**感谢** 感谢在引文里出现他们的名字的我所有的同事们, 由于他们的辛勤劳动, 才能完成本工作。感谢国家自然科学基金委员会及中国科学院的资助。

## 参 考 文 献

- 1 Trost B M, Müller T J J, Martinez J. *J Am Chem Soc*, 1995, 117, 1888; Trost B M, Indolese A F, Müller T J J, Treptow B. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 615; Trost B M, Flygare J A. *J Org Chem*, 1994, 59, 1078; Darcel C, Bruneau C, Albert, M, Dixneuf P H. *Chem Commun*, 1996, 919
- 2 (a) Trost B M. *Acc Chem Res*, 1990, 23,34; (b) RajanBabu Y V, Nugent W A, Taber D F, Fagen P J. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 128; (c) Negishi E. *Pure Appl Chem*, 1992, 64: 323; (d) Vollhardt K P C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1984, 23: 539; (e) Negishi E, Takahashi T. *Synthesis*, 1988, 1; (f) Shove N E. *Chem Rev*, 1988, 88: 1081
- 3 Trost B M. *Chem Ber*, 1996, 129: 1313
- 4 Yamamoto A. *Organotransition Metal Chemistry*. New York: Wiley, 1986. 233
- 5 (a) Ma D, Lin Y, Lu X, Yu Y. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29: 1045; (b) Trost B M, Schmidt T. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 2303; (c) Ma D, Yu Y, Lu X. *J Org Chem*, 1989, 54: 1105; (d) Lu X, Ma D. *Pure Appl Chem*, 1990, 62: 723
- 6 Tsuji J. *Palladium Reagents and Catalysis: Innovations in Organic Synthesis*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.19
- 7 (a) Fugami K, Oshima K, Utimoto K. *Tetrahedron Lett*, 1976, 2975; (b) Hosokawa T, Shimo N, Maeda K, Sonoda A, Murahashi S. *Tetrahedron Lett*, 1976, 383; (c) Jintoku T, Fujiwara Y, Kawata I, Kawauchi T, Taniguchi, H. *J Organomet Chem*, 1990, 385: 297
- 8 (a) Ma S, Lu X. *J Chem Soc Chem Commun*, 1990, 733; (b) Ma S, Lu X. *J Org Chem*, 1991, 56: 5120; (c) Ma S, Lu X. *J Organomet Chem*, 1993, 447: 305; (d) Lu X, Ma S, Ji J, Zhu G, Jiang H. *Pure Appl Chem*, 1994, 66: 1501
- 9 Kaneda K, Uchiyama T, Fujiwara Y, Imanaka T, Teranishi S. *J Org Chem*, 1979, 44: 55
- 10 (a) Dieth H, Reinheimer H, Moffat J, Maitlis P M. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 2276; (b) Maitlis P M. *The Organic Chemistry of Palladium*. New York: Academic Press, 1971, 1, 47; (c) Bäckvall J E, Nilsson Y I M, Gatt R G P. *Organometallics*, 1995, 14: 4242
- 11 (a) Ma S, Zhu G, Lu X. *J Org Chem*, 1993, 58: 3692; (b) Zhu G, Ma S, Lu X. *J Chem Res (S)*, 1993, 366
- 12 (a) Ma S, Lu X. *J Org Chem*, 1993, 58: 1245; (b) Ji J, Lu, X. *Synlett*, 1993, 745; (c) Ji J, Zhang C, Lu X. *J Org Chem*, 1995, 60: 1160; (d) Zhu G, Lu X. *J Organomet Chem*, 1996, 508: 83
- 13 Ji J, Lu X. *Tetrahedron*, 1994, 50: 9067
- 14 Wang Z, Lu X. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 5213
- 15 Ji J, Wang Z, Lu, X. *Organometallics*, 1996, 15: 2821
- 16 Jiang H, Ma S, Zhu G, Lu X. *Tetrahedron*, 1996, 52: 10945
- 17 Kleiner E M, Pliner S A, Soifer V S, Onoprienko V V, Balasheva T A, Rozynov B V, Kokhlov A S. *Bioorg Khim*, 1976, 2, 1142
- 18 Lu X, Zhu G. *Synlett*, 1993, 68
- 19 Botterbee J E, Burden R S, Crombie L, Whiting D A. *J Chem Soc (C)*, 1969, 2470
- 20 (a) Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: John Wiley, 1994, 310; (b) Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: VCH, 1993, 132
- 21 Zhu G, Lu X. *J Org Chem*, 1995, 60:1087
- 22 Zhu G, Lu X. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6: 885
- 23 Zhang Z, Lu X. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7: 1923
- 24 Zhu G, Lu X. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6: 1637
- 25 (a) Wang Z, Lu X. *Chem. Commun*, 1996, 535; (b) Wang Z, Lu X. *J Org Chem*, 1996, 61: 2254
- 26 Perlmutter P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*. Oxford: Pergamon, 1992
- 27 Kozlowski J A. *Organocuprates in the Conjugate Addition Reaction*. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost B M, Fleming I, eds. Pergamon, Oxford, 1991. Vol 4.169
- 28 Anand N, Bindra J S, Ranganathan S. *Art in Organic Synthesis*. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1988
- 29 Lee V J. *Conjugate addition of carbon ligands to activated alkenes and alkynes mediated by Lewis acids*. In: *Comprehdsive Organic Synthesis*. Trost B M, Fleming I, eds. Oxford: Pergamon, 1991. Vol 4.139
- 30 Nonoshita K, Banno H, Maruoka K, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 316 and references cited therein
- 31 Trost B M, Martinez J A, Kulawiec R J, Indolese A F. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 10402
- 32 Derien S, Dixneuf P H. *J Chem Soc Chem Commun*, 1994, 2551
- 33 Cacchi S, La Torre F, Misiti D. *Tetrahedron Lett*, 1979, 25: 4591
- 34 Dietl H, Reinheimer H, Moffat J, Maitlis P M. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 2276

- 35 Maitlis P M. *The Organic Chemistry of Palladium*. New York: Academic Press, 1971. Vol. 2, 47
- 36 Lambert C, Utimoto K, Nozaki H. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25: 5323
- 37 Yanagihara N, Lambert C, Iritani K, Utimoto K, Nozaki H. *J Am Chem Soc*, 1986, 108: 2753
- 38 Lu X, Zhu G, Wang Z. *Synlett*, 1998, 115
- 39 Lu X, Zhu G, Wang Z, Ma S, Ji J, Zhang Z. *Pure Appl Chem*, 1997, 69: 553
- 40 Wang Z, Lu X, Lei A, Zhang Z. *J Org Chem*, 1998, 63: 3806
- 41 Jacobson M. In: *Naturally Occurring Insecticides*. Jacobson M, Crosby D G, Eds. New York: Marcel Dekker, 1971. 137~176
- 42 Ikeda Y, Ukai J, Ikeda N, Yamamoto H. *Tetrahedron*, 1987, 43: 731
- 43 (a) Negishi E. *Acc Chem Res*, 1982, 15: 340; (b) Stille J K. *Pure Appl Chem*, 1985, 57: 1771; (c) Miyaura N, Maceda K, Suzuki A. *J Org Chem*, 1982, 47: 2117
- 44 Colquhoun H M, Thompson D J, Twigg M V. *Carbonylation*. New York: Plenum Press, 1991
- 45 Heck R F. *Organic Reactions*, 1982, 27: 345
- 46 (a) Iritani K, Matsubara D, Utimoto K. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29: 1799; (b) Liebskind L S, Mitchell D, Foster B S. *J Am Chem Soc*, 1987, 109: 7908
- 47 Maitlis P M. *The Organic Chemistry of Palladium*. New York: Academic Press, 1971. 2: 150; Wiger G, Albeio G, Rettig M F. *J Chem Soc Dalton Trans*, 1974, 2242; Wipke W T, Goeke G L. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 4244
- 48 Wang Z, Zhang Z, Lu X. *Organometallics*, 2000, 19: 755
- 49 Herry P M. *Acc Chem Res*, 1973, 6: 16
- 50 Murahashi S, Hosokawa T. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 3990
- 51 Shin L, Yu C, Wang K, Chen B, Cheng W, Yuan T, Luh T. *Organometallics*, 1993, 12, 1018; Steinborn D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1992, 31: 401
- 52 Cheng J C, Daves G D Jr. *Organometallics*, 1986, 5: 1753
- 53 Hacksell V, Daves G D Jr. *Organometallics*, 1983, 2: 772; Cheng J C, Hacksell V, Daves G D Jr. *J Org Chem*, 1986, 51: 3093
- 54 Daves G D Jr. *Acc Chem Res*, 1990, 23: 201
- 55 Bäckvall J E, Akermark B, Ljunggren S O. *J Am Chem Soc*, 1979, 101: 2411
- 56 Zhu G, Lu X. *Organometallics*, 1995, 14: 4899
- 57 Collman J P, Hegedus L S, Norton J R, Finke R G. *Principles and Application of Organotransition Metal Chemistry*. Mill Valley, CA: University Science Books, 1987
- 58 Daub G W. *Prog Inorg Chem*, 1977, 22: 409. Bäckvall J E. *Acc Chem Res*, 1983, 16: 335
- 59 Wong P K, Stille J K. *J Organomet Chem*, 1974, 70: 121
- 60 Heck R F. *Organotransitionmetal Chemistry*. New York: Academic Press, 1974. 110
- 61 Kochi J K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*. New York: Academic Press, 1978
- 62 (a) Bäckvall J E. *Tetrahedron Lett*, 1977, 467; (b) Akermark B, Ljunggren S O. *J Am Chem Soc*, 1979, 101: 2411; (c) Heumann A, Kaldy S, Tenaglia A. *Tetrahedron*, 1994, 50: 539
- 63 Zhu G, Ma S, Lu X, Huang Q. *J Chem Soc Chem Commun*, 1995, 271
- 64 Bäckvall J E, Nordberg R E. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 393
- 65 Wells A P, Kitching W. *J Org Chem*, 1992, 57: 2517
- 66 Cabo W, Canadiani I. *Acc Chem Res*, 1995, 28: 2
- 67 (a) Friestad G K, Branchaud B P. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 7047; (b) Denmark S E, Schnute M E. *J Org Chem*, 1995, 60: 1013; (c) Amorese A, Arcadi A, Bernocchi E, Cacchi S, Cerrini S, Fedeli W, Ortar G. *Tetrahedron*, 1989, 45: 813; (d) Yamamura K. *J Org Chem*, 1978, 43: 724; (e) Horino H, Arai M, Inoue N. *Bull Chem Soc Jpn*, 1974, 47: 1683; (f) Cacchi S. *Pure Appl Chem*, 1996, 68: 45; (g) Cacchi S. *Pure Appl Chem*, 1990, 62: 713; (h) Copéret C, Sugihara T, Wu G, Shimoyama I, Negishi E. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 3422; (i) Yamamura K. *J Chem Soc Chem Commun*, 1976, 38
- 68 Arcadi A, Cacchi S, Fabrizi G, Marinelli F, Pace P. *Synlett*, 1996, 568
- 69 (a) Yagcosky G, Mowat W, Shortland A, Wilkinson G. *J Chem Soc Chem Commun*, 1970, 1369; (b) Cross R J. In: Hartley F R, Patai S, eds. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*. Chichester: Wiley, Vol. 2. 1985. 559
- 70 James B P. In: Wilkinson G, Stone F G A, Abel E W, eds. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. Oxford: Pergamon Press, 1982, 8: 285; Siegel S. In: Trost B M, Fleming I, eds. *Comprehensive Organic Synthesis*. Oxford: Pergamon, 1991, 8: 417



## 作者简介

**陆熙炎** 有机化学家，中国科学院院士。1928年8月29日生于江苏省苏州市。1951年毕业于浙江大学化学系，同年到中国科学院上海有机化学研究所工作至今。现任上海有机化学研究所研究员，北京大学、浙江大学兼职教授。曾任《中国化学》主编。70年代末研究金属有机化学，从金属有机化合物的基元反应发展新的有机合成反应，20年来发现了一些有学术意义和应用前景的反应；90年代以来，研究以炔烃衍生物为原料的合成反应，是1991年、1992年两次

中国科学院自然科学奖一等奖的项目主持人。现从事二价钯催化下烯炔偶联反应及有关基元反应的研究。共发表论文140余篇。是1997年上海市劳动模范，1999年获何梁何利基金科学与技术进步奖。1999年获国家自然科学二等奖（项目主持人）。

工作单位：中国科学院上海有机化学研究所

通讯地址：上海市枫林路354号

电 话：021-64163300 转

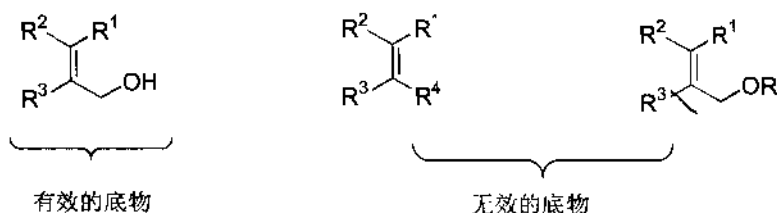
E-mail: xylu@pub.sioc.ac.cn

邮政编码：200032

传 真：021-64166128

## 第6章 金属的配位作用——控制合成反应 选择性的一个重要因素

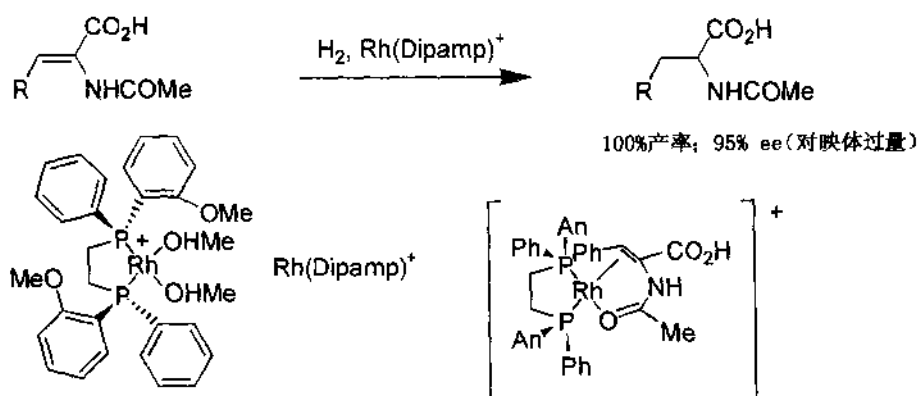
导向有机合成的金属有机化学已成为现代合成化学中很多新反应的源泉，也是实现有机合成中高选择性、高原子经济性、温和条件的重要手段。由此人们认为在进行多步反应的重要分子的全合成中是离不开金属试剂的。为什么金属有机化学能对有机合成产生如此大的影响呢？我们不妨从金属有机化学特别是过渡金属有机化学的几个基元反应谈起，过渡金属有机化合物展现了很多通常有机化学中难以进行的独特反应也都和这些基元反应有关。首先，配体的配位与解离这一基元反应是进行反应的先决条件，通过配位又使配体（如烯烃）的反应性发生很大的改变，而导致了新的反应。由于金属的价态的可变性，又有了氧化加成和还原消除的基元反应。通过氧化加成，在很温和的条件下可有底物的键的断裂，而在还原消除中又有碳-碳键、碳-氧键、碳-卤键和碳-氢键的形成。显然，在金属参与下的这种断键过程和新的成键过程可以发展很多新的反应。不饱和配体对于 M-H 键或 M-R 键的插入反应则是又一个很重要的基元反应。工业上十分重要的烯烃聚合反应(碳-碳双键的插入)与多种多样的羰基化反应(碳-氧双键的插入)都跟这一基元反应有关。第四个基元反应是金属配位以后在配体上发生新的反应。这四个基元反应对于新反应的发生与如何进行都密不可分，但是对于反应的选择性，特别是区域选择性、立体选择性、对映面选择性来说，第一个基元反应——配体的配位与解离，又是较重要的，这是在立体效应、电子效应以外控制选择性的又一个重要因素。通过配位作用或是加强了立体效应、电子效应或是形成环状中间体，从而有利于立体选择性的控制。例如著名的 AE 反应<sup>[1]</sup>，其有效的底物是烯丙醇体系，在这个反应中，烯丙醇中的羟基可以和金属钛配位而使这个反应有较好的对映选择性；相反，如果没有羟基或者羟基被保护后(图式 6-1)，反应的对映面选择性大大降低。



图式 6-1

又如，研究得较为成熟的脱氢氨基酸的不对称氢化反应，其中  $\text{NHCOMe}$  中的羰基和中心金属铑的配位(如图式 6-2)是这一反应取得成功的关键<sup>[2]</sup>，很多手性配体在这类底物中往往能得到近乎完美的对映面选择性。但当不存在  $\text{NHCOMe}$  基团时，例如取代丙烯酸，要取得优异的对映面选择性则要困难得多。

在本篇文章中，我们将对本小组在国家自然科学基金委支持下通过利用金属和底物的配位而进行的选择性反应作一回顾。



图式 6-2

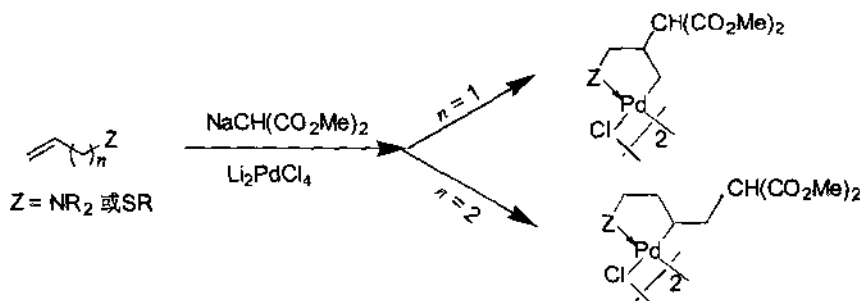
## 6.1 通过杂原子与钯配位控制的亲核试剂对烯烃的选择性加成反应

通常烯烃的双键是富电子的, 因此在一般的有机反应中, 烯烃只能与亲电试剂反应(例如烯烃与卤素、氢卤酸等加成)。但是, 当烯烃与二价钯配位后, 却变成缺电子而能与亲核试剂反应。当与二价钯配位了的烯烃受到碳亲核试剂进攻时, 则发生碳钯化反应<sup>[3]</sup>; 受到氧亲核试剂进攻时, 则发生氧钯化反应<sup>[4]</sup>; 受到氮亲核试剂进攻时, 则发生氮钯化反应<sup>[4]</sup>。

对于一般的烯烃, 在二价钯作用下, 亲核试剂可进攻于双键的任何一侧, 反应的区域选择性完全由电子效应和空间效应来决定。但当烯烃分子中另外还含有能与二价钯配位的官能团(如双键、杂原子氮、硫等)时, 反应则经过钯杂环中间体, 亲核试剂专一性地进攻双键的某一个碳原子, 由于生成 $\sigma$ -钯杂环状络合物, 反应的区域选择性完全由环状中间体的环的大小决定。在此, 能与二价钯配位的官能团对亲核试剂起到了导向作用, 控制了反应的区域选择性。

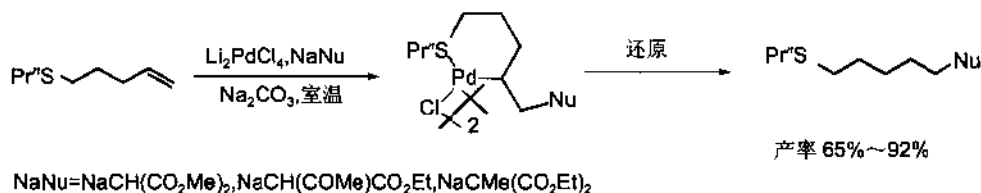
### 6.1.1 区域选择性的碳钯化反应

Holton 等<sup>[5,6]</sup>曾报道了烯丙基、高烯丙基叔胺以及烯丙基、高烯丙基硫醚的高度区域专一性的碳钯化反应。对于烯丙基叔胺或硫醚, 通过生成五元环钯杂环状 $\sigma$ -配合物中间体, 碳亲核试剂专一地进攻末端双键的内侧碳原子; 而对于高烯丙基叔胺或硫醚, 中间体仍然是五元钯杂环状 $\sigma$ -配合物, 碳亲核试剂则专一性地进攻末端双键的外端(图式 6-3)。



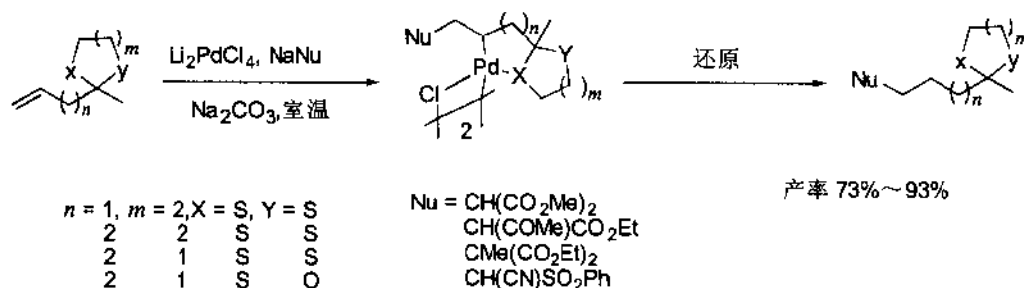
图式 6-3

将这个杂原子导向的区域专一性反应扩展到双高烯丙基( $n=3$ )体系。我们发现, 双高烯丙基叔胺在等摩尔的  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  及丙二酸二甲酯的钠盐作用下, 室温搅拌反应 5 天几乎没有变化。而对于双高烯丙基硫醚, 我们获得了成功<sup>[7]</sup>, 亲核试剂专一地进攻于双键的外端(图式 6-4)。对于 S、N 的这种差异, 我们认为可能是因为硫的原子半径较大, 且硫对钯的配位能力较强, 因此能形成环状双配位活性中间体 **A**; 而氮的原子半径较小, 且氮对钯的配位能力比硫弱, 因此双配位的环状中间体 **B** 可能不易形成。反应的高度区域选择性表明反应经过了六元钯杂环状中间体。对于这种六元钯杂环状中间体在文献中还没有先例<sup>[8]</sup>。当再延长一个碳原子时, 反应均不能进行, 这说明很难形成七元钯杂环中间体。



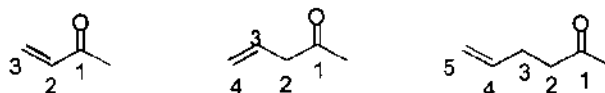
图式 6-4

类似于硫醚导向的碳钯化反应, 我们还发现 $\beta,\gamma$ 及 $\gamma,\delta$ 不饱和缩硫酮也能进行区域专一性的碳钯化反应(图式 6-5), 说明缩硫酮官能团也具有导向作用。



图式 6-5

应该指出的是, 在我们的反应体系下,  $\alpha,\beta$ 不饱和缩硫酮的反应是复杂的。对于不饱和酮的体系, 在 1,2,3 位形成碳-碳键已有成熟的方法, 我们的 $\beta,\gamma$ 及 $\gamma,\delta$ 不饱和缩硫酮的区域专一性碳钯化反应则可在 4,5 位构成新的碳-碳键(图式 6-6)。这种由硫原子导向而区域专一性的构成碳-碳键的方法在有机合成中也是有意义的。

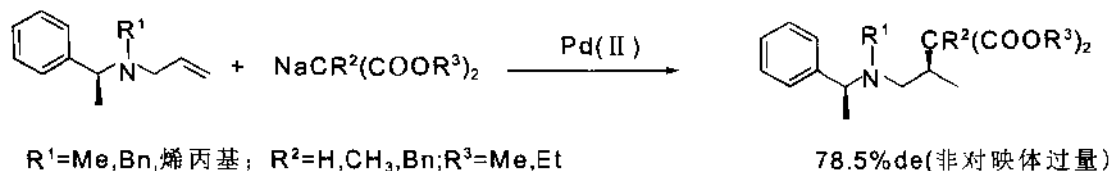


图式 6-6

### 6.1.2 手性辅助基诱导的烯丙基胺的不对称碳钯化反应

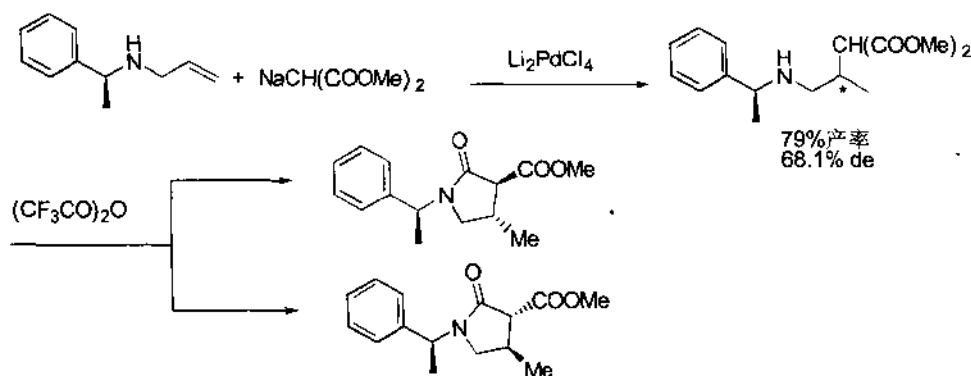
由于氮原子对钯的配位, 氮原子成为手性氮原子(手性辅助基)时, 反应过程中通过较刚

性的过渡态, 能将手性传递到反应中心的双键上, 取得了较好的环外远程诱导效果<sup>[9]</sup>, 在  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  (LTP) 作用下, 以二氯甲烷为溶剂, 以  $\text{NaCH}(\text{COOMe})_2$  作亲核试剂, 外加一定量的碳酸盐 ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  或  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), 在适当的低温 ( $0 \sim -11^\circ\text{C}$ ) 反应, 我们取得了满意的结果 (图式 6-7)。最高能得到 78.5% 的 ee 值。



图式 6-7

到目前为止, 文献中尚无烯丙基仲胺发生碳钯化反应的报道。在我们的工作中, 我们发现在  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  和  $\text{NaCH}(\text{COOMe})_2$  作用下, 烯丙基仲胺也能发生碳钯化反应, 且在相同的条件下, 烯丙基仲胺的诱导效果比相应的叔胺稍好, 但烯丙基仲胺的碳钯化反应的速度要比相应的叔胺慢得多, 烯丙基仲胺的碳钯化产物在室温下可慢慢地自动转变成内酰胺, 如使用催化量的三氟醋酐, 则能加速其进程 (图式 6-8)。根据内酰胺的高分辨核磁谱, 基本上可以断定甲基和酯基总是处于反式。



图式 6-8

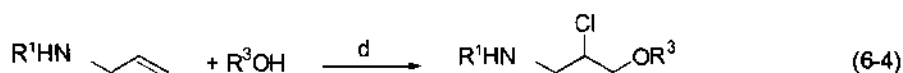
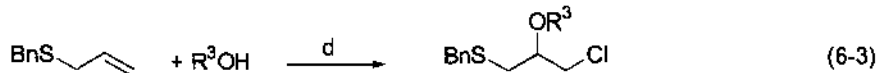
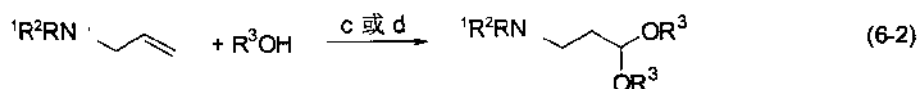
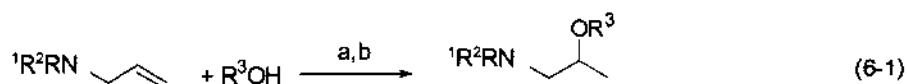
### 6.1.3 区域选择性的氧钯化反应

烯丙基胺在  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  存在下, 以醇为溶剂时, 氧亲核试剂专一地进攻末端双键的内侧碳原子 (如图式 6-9 中式 (6-1)); 当在反应中加入碳酸盐或氯化铜时, 区域选择性发生了逆转, 氧亲核试剂专一地进攻末端双键的外侧, 得到末端缩醛 (如图式 6-9 中的式 (6-2)); 当以 10%  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  为催化剂, 300%  $\text{CuCl}_2$  为共催化剂, 以 THF 为溶剂时, 则发生了烷氧氯化反应, 对于烯丙基硫醚和烯丙基胺有不同的区域选择性 (如图式 6-9 中的式 (6-3) 和式 (6-4))<sup>[10]</sup>。

通常末端烯烃在进行钯催化的氧化加成反应时, 都是无例外地生成酮<sup>[11]</sup>, 即反应中亲核试剂进攻于末端烯烃的内侧, 在式 (6-2) 和式 (6-4) 中, 烷氧基都进攻于双键的末端而生成缩醛。这说明了配位作用对于区域选择性的调控。

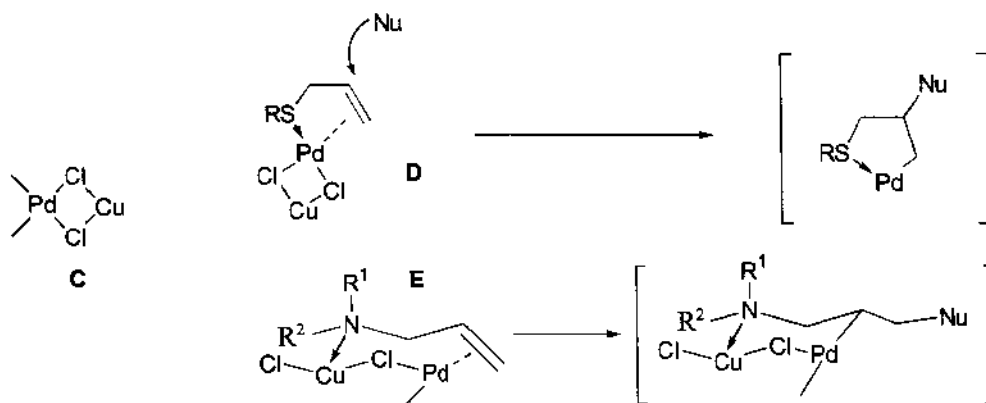
对于 S 和 N 在这个反应中的不同的区域选择性, 我们认为  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  和  $\text{CuCl}_2$  首先生成通过 Cl 桥相连的双金属配合物 C (图式 6-10), 这种双金属桥配合物 A 的反应是不同于单聚体  $\text{PdCl}_2$ <sup>[12]</sup> 的。对于双金属桥配合物 A, N 系列底物和 S 系列底物的配位方式是不同的。根据





a —  $Li_2PdCl_4$ ,  $K_2CO_3$ ; b —  $NaBH_4/THF$ ; c —  $Li_2PdCl_4$ ,  $Li_2CO_3$  或  $SrCO_3$ ;  
d — 10%  $Li_2PdCl_4/300\% CuCl_2$

图式 6-9



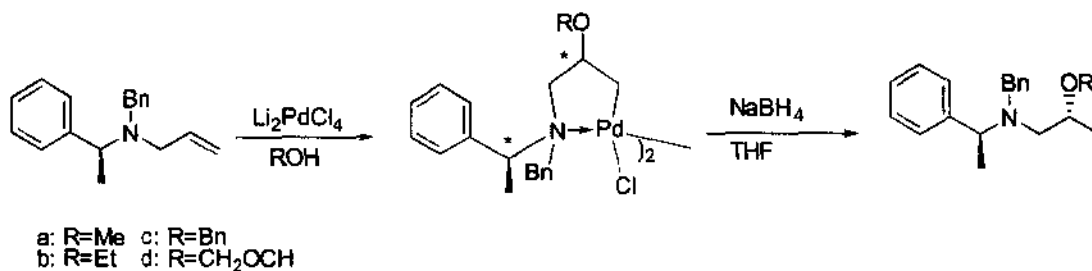
图式 6-10

HSAB 理论<sup>[13]</sup>:  $Cu^{2+}$ 是交界酸,  $Pd^{2+}$ 是软酸, N 原子(胺)是交界碱, S 原子和烯烃都是软碱。S 系列底物和双金属配合物 C 的配位最有利的是形成 D 这种配合物, 为了有利于生成较稳定的元环中间体(相对于四元环), 亲核试剂在双键的内侧进攻, 因而, 它们的区域选择性未因  $Cu(II)$  的参与而发生变化。而在 N 系列底物中, 当于双金属配合物 A 存在时, 更可能是 N 和  $Cu(II)$  优先配位, 而  $Pd(II)$  与双键优先配位, 它们之间又通过氯桥相连, 形成中间体配合物 E, 为了生成较稳定的六元环中间体(相对于七元环), 亲核试剂从双键的末端进攻, 从而导致区域选择性发生了变化。

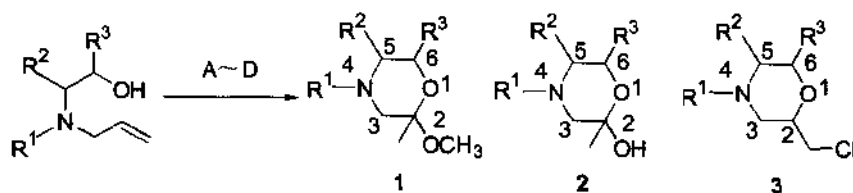
#### 6.1.4 手性辅助基诱导的烯丙基胺的不对称氧钯化反应

同碳钯化反应一样, 对于烯丙基胺, 当氮原子带有手性辅助基时, 氧钯化反应也有很好的环外远程诱导效果, 产物收率可达 87%, 非对映选择性(de)达 83.3%(图式 6-11)。

我们将这一辅助基诱导的方法应用到分子内的氧钯化反应, 通过调节反应的条件<sup>[14]</sup>, 合成了三种不同类型的吗啉杂环化合物(图式 6-12, 表 6-1)。当手性辅助基团处于适宜的位置时, 三种吗啉衍生物都得到了近乎理想的光学诱导。



图式 6-11



A— 摩尔分数10%  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ /摩尔分数 300%  $\text{CuCl}_2$  / MeOH  
 B— 摩尔分数10%  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ /摩尔分数 300%  $\text{CuCl}_2$  /THF- $\text{H}_2\text{O}$ (1:10)  
 C— 摩尔分数100%  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ /摩尔分数 300%  $\text{CuCl}_2$  /THF  
 D— 摩尔分数10%  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$ /摩尔分数 300%  $\text{CuCl}_2$  /THF- $\text{CF}_3\text{COOH}$ (0.5ml)

图式 6-12

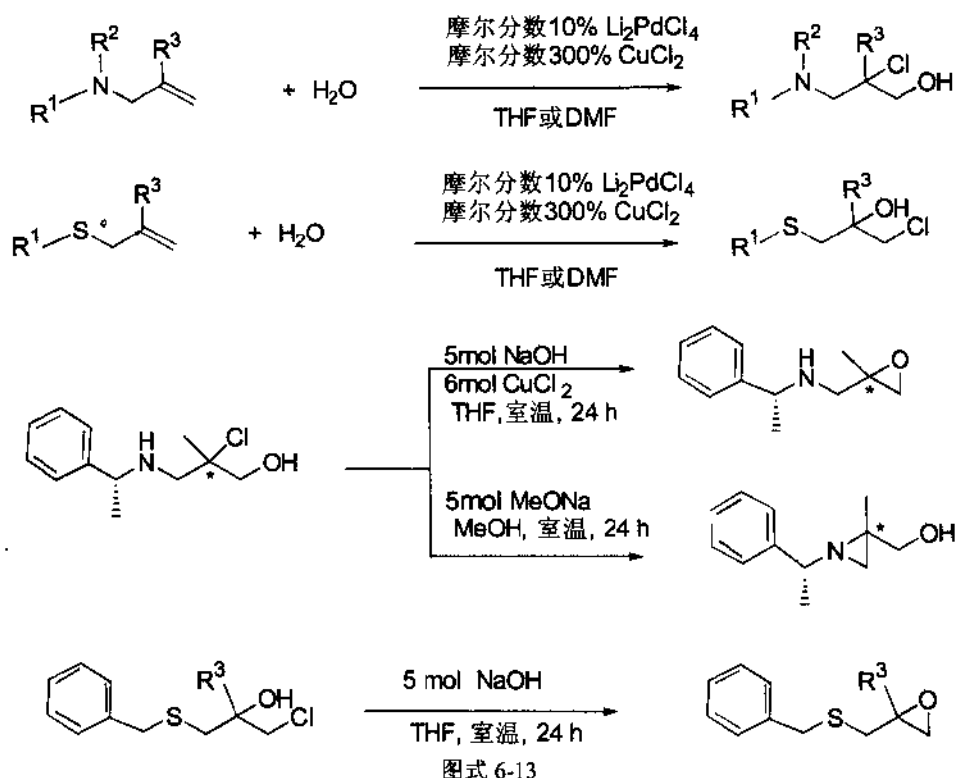
表 6-1 光学活性的吗啉衍生物的合成

序号	底物			反应条件	时间/h	产物	产率/%	de/%	构型
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>						
1	PhCHCH <sub>3</sub> (S)	H	H	A	36	1a	76.0	<1	
2	PhCHCH <sub>3</sub> (S)	H	Me(S)	A	36	1b	82.9	76	2R, 6S, R
3	PhCHCH <sub>3</sub> (R)	H	Me(S)	A	36	1c	91.9	71.3	2R, 6S
4	Bn	H	Me(S)	A	36	1d	95.7	91.3	2R, 5S, 6R
5	Me	Me(S)	Ph(R)	A	48	1e	73.3	>99	2R, 5S, 6R
6	PhCHCH <sub>3</sub> (S)	H	Me(S)	B	24	2b	84.0	86.8	2R, 6S, S
7	Bn	H	Me(S)	B	24	2d	78.0	91.3	2R, 6S
8	Me	Me(S)	Ph(R)	B	48	2e	73.5	>99	2R, 5S, 6R
9	PhCHCH <sub>3</sub> (S)	H	H	C	36	3a	73.0	<1	
10	PhCHCH <sub>3</sub> (S)	H	Me(S)	C	48	3b	70.3	83	2S, 6S, S
11	PhCHCH <sub>3</sub> (R)	H	Me(S)	C	48	3c	74.2	73.1	2S, 6S, R
12	Bn	H	Me(S)	C	48	3d	82.3	90.5	2S, 6S
13	Me	Me(S)	Ph(R)	C	60	3e	73.3	>98	2R, 5S, 6R
14	PhCHCH <sub>3</sub> (R)	H	Me(S)	D	48	3c	80.4	82.3	2S, 6S, R
15	Me	Me(S)	Ph(R)	D	72	3e	74.6	>98	2R, 5S, 6R

### 6.1.5 杂原子导向的羟氯化反应

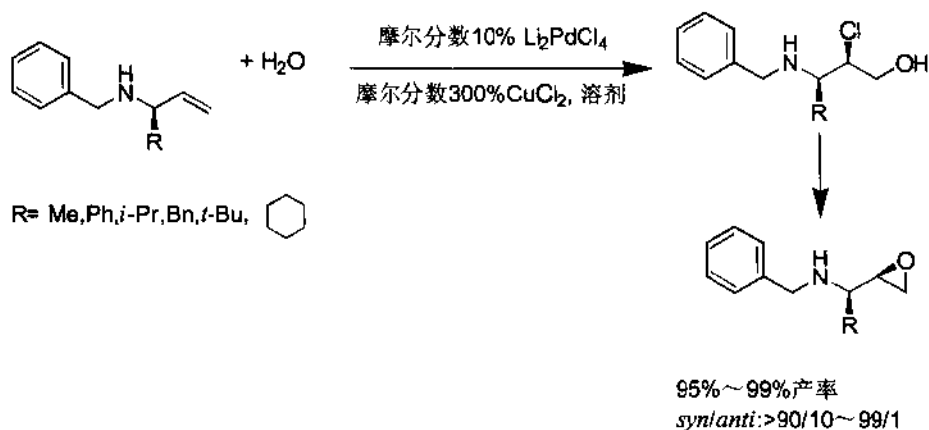
在 10%的  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4/\text{CuCl}_2$  的催化下, 水也能作为亲核试剂, 对烯丙基胺的双键进行亲核进攻, 得到一个在双键两侧加一个羟基和一个氯原子的产物, 且对于不同的杂原子(S 或 N), 有不同的区域选择性, 我们称之为杂原子导向的羟氯化反应(图式 6-13)<sup>[15]</sup>。对于不同的杂原

子有不同的区域选择性的解释同上。生成的羟氯化产物能很方便地转化成极具合成应用价值的三元小环化合物。



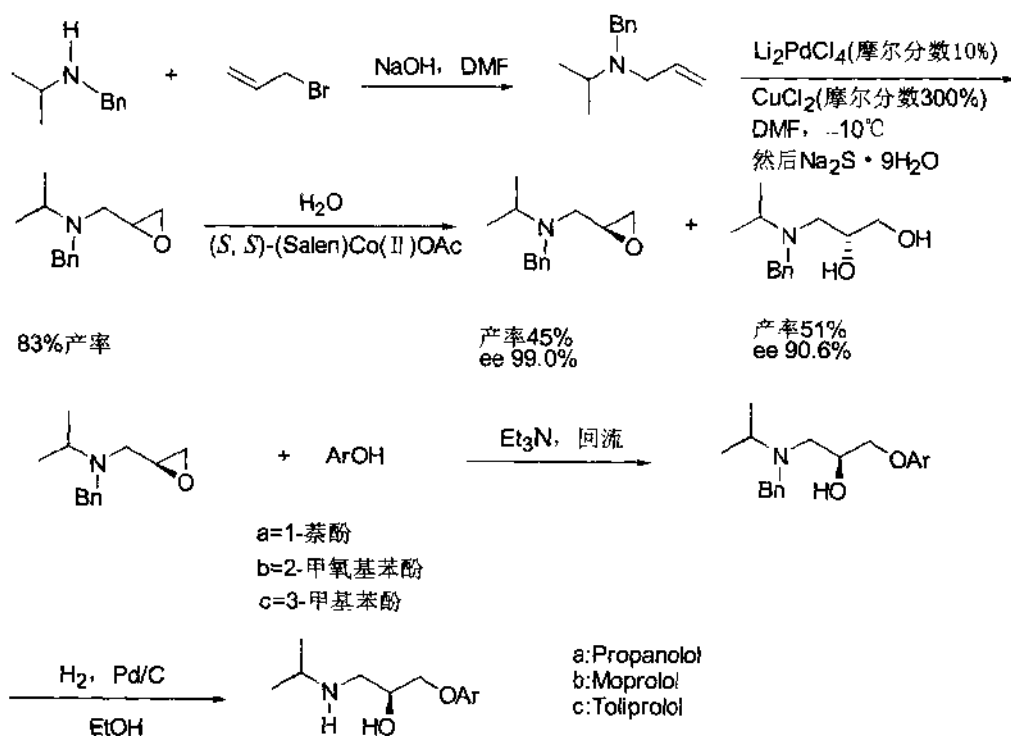
这是一个条件非常温和的反应，不需无水、无氧操作，这在金属有机反应中是很少见的，也是广大有机化学家所追求的。而且提供了当氮上没有吸电子保护基时，从烯丙基胺合成环氧丙胺的一条有效的途径。

在这个反应中，以氮原子上带有手性辅助基时的环外的远程诱导效果不是很好(1%~76.5%de)。本小组后来发现在烯丙位带有一个取代基团时，则能很好地诱导羟氯化产物的立体选择性的生成(图式 6-14)<sup>[16]</sup>。这主要是由于在烯丙位的取代基处于在原子和钯形成的环状中间体内，从而改善了手性诱导的效果。



图式 6-14

我们后来又采用 Jacobsen 对末端环氧的动力学拆分的方法对经羟氯化反应得到的氨基环氧进行动力学拆分, 取得了很好的光学活性和产率(图式 6-15), 并能作为一个共同的中间体以发散型的合成方式来合成一系列的 $\beta$ -阻断剂<sup>[17]</sup>。



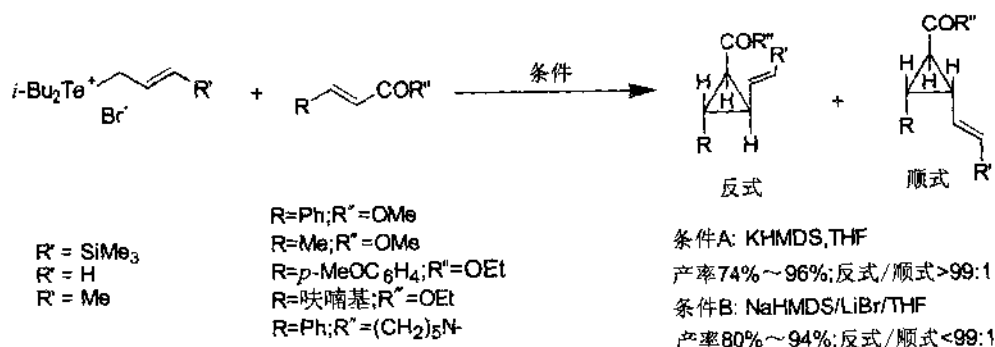
图式 6-15

## 6.2 锂的配位作用在叶立德途径合成环丙烷和环氧化合物中的立体化学控制

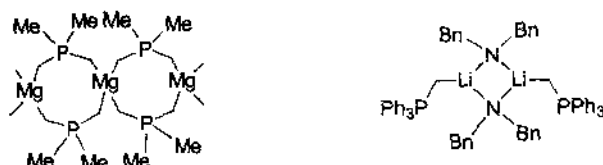
乙烯基取代的环丙烷化合物和环氧化合物是一类重要的有机合成中间体, 因其可以发生各种各样的重排反应和广泛地构筑五元环、七元环骨架而愈来愈受到人们的重视<sup>[18]</sup>。其中通过叶立德途径是一条方便的方法。

在用 KHMDS 作碱、THF 作溶剂的条件下(条件 A), 烯丙基取代的碲盐和 $\alpha,\beta$ -不饱和酯或酰胺反应可以高选择性地获得反式(R 和乙烯基处于反式)乙烯基环丙烷产物, 其中反/顺比例可高达 $>99:1$ (图式 6-16)。在用 NaHMDS 作碱、外加 LiBr 的条件下(条件 B), 碲盐和 $\alpha,\beta$ -不饱和酯或酰胺反应可以高选择性地获得顺式产物, 其中顺/反比例也可高达 $>99:1$ (图式 6-16)。这样我们用相同的反应物, 通过改变反应条件顺利地实现了反应产物的立体化学调控, 使其可以方便地选择性合成不同几何构型的环丙烷衍生物。这是叶立德环丙烷化反应立体化学调控的第一个例子<sup>[19]</sup>。

通过不同碱和锂盐的选择为什么能够实现反应的立体化学调控呢? 锂盐所起的作用是一个关键的因素。在文献中曾经报道,  $\text{R}_3\text{P}^+\text{CH}_2^-$  由于叶立德碳上电荷密度较大, 可以与金属离子配位并且还分离得到了其与溴化镁配位的化合物<sup>[20]</sup>, 测定了其结构如图式 6-17 所示。最近也有人报道分离得到了  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2^-$  与二苄基氨基锂<sup>[21]</sup>的配合物(图式 6-17), 并预测其他的叶立德碳也可以与其他的碱金属离子配位。

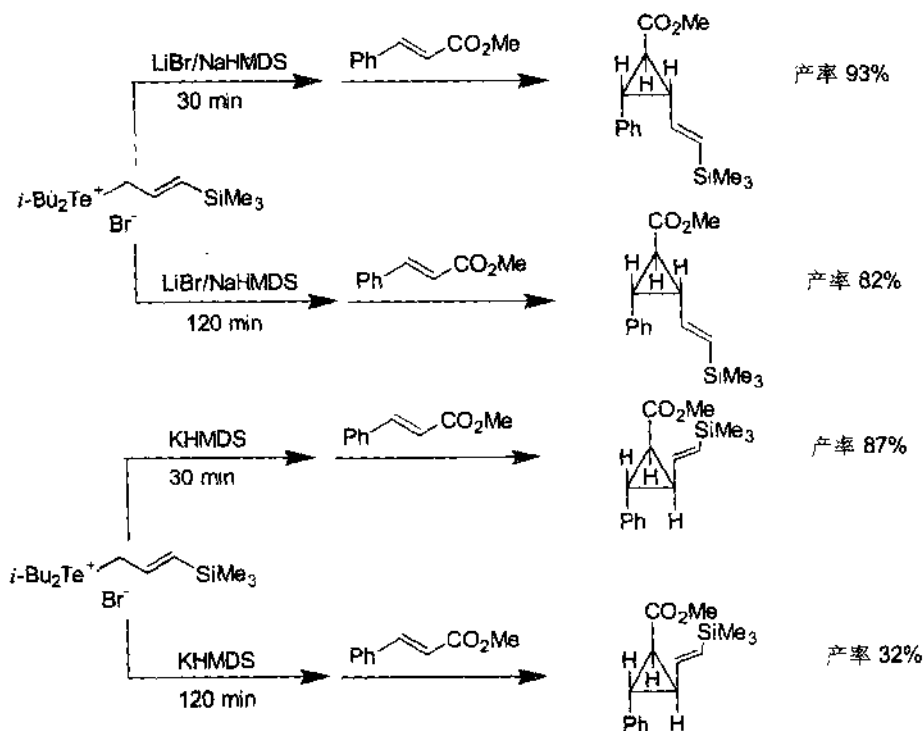


图式 6-16



图式 6-17

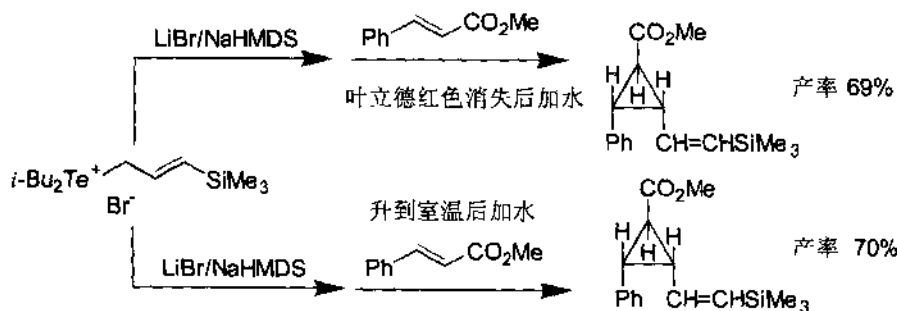
从这些文献, 我们推测造成反应产物不同立体化学的原因是锂离子与叶立德碳配位所引起的, 通过实验我们定性地说明了锂离子可以稳定叶立德, 实验步骤如图式 6-18 所示。



图式 6-18

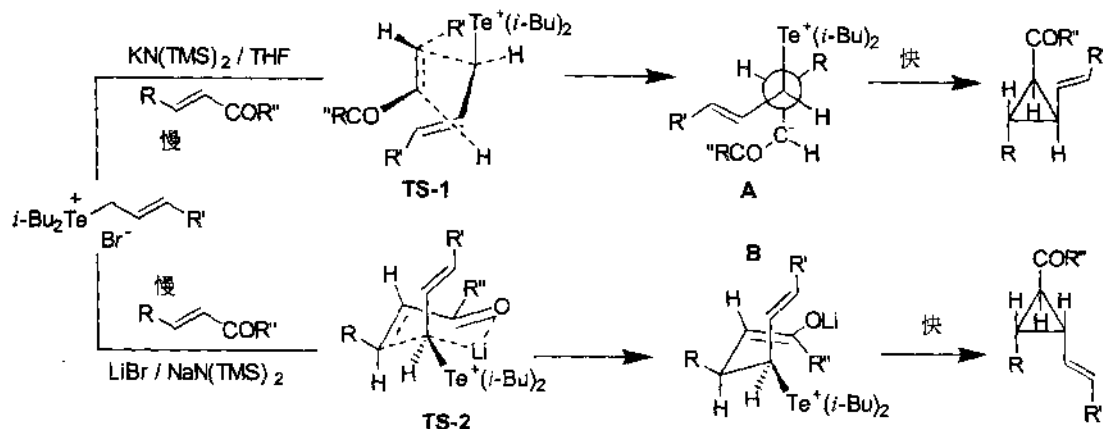
首先我们分别用 LiBr/NaHMDS 和 KHMDS 与碲盐在  $-78^\circ\text{C}$ 、THF 中形成叶立德并在  $-78^\circ\text{C}$  下放置 2h, 然后加入肉桂酸甲酯反应, 结果如图式 6-18 所示。当用 LiBr/NaHMDS 形成叶立德并在  $-78^\circ\text{C}$  分别放置 0.5h 和 2h, 再与肉桂酸甲酯反应, 产率变化不大。而当用 KHMDS

形成叶立德,在上述条件下与肉桂酸甲酯反应时,我们发现放置 2h 后反应产率只有放置 0.5h 后反应产率的 1/3。因此我们认为, LiBr 的加入对叶立德有明显的稳定作用。另外我们也定性地说明了反应的决速步骤,实验如图式 6-19 所示。在实验中发现,碲盐在 LiBr/NaHMDS 作用下生成叶立德,与当量的肉桂酸甲酯反应,当叶立德深红色消失后立即中止反应,即以 69% 的产率得到化合物。而在同样的条件下重复上述反应,只是让反应体系慢慢升到室温才中止反应,反应的产率也只有 70%。这一结果初步说明,可能叶立德环丙烷化反应的第一步即 Michael 加成为决速步骤,而第二步消除环化反应是快反应。



图式 6-19

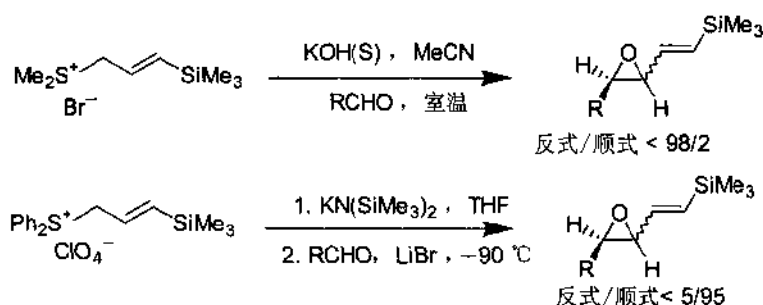
根据以上实验结果,我们认为反应的机理如图式 6-20: 当用 KHMDS 作碱时,由于体系中 KBr 难于与叶立德以及  $\alpha,\beta$ -不饱和酯或酰胺的氧配位,而是直接亲核进攻,形成 TS-1 的过渡态,在过渡态 TS-1 中四个空间位阻大的基团处于对角位置,这是一个较为稳定的过渡态,然后反式消除生成反式的环丙烷化合物。当用 LiBr/NaHMDS 作碱时,由于体系中锂离子与叶立德以及  $\alpha,\beta$ -不饱和酯或酰胺的氧配位形成一个六元环状过渡态 TS-2,显然 TS-2 由于特大基团  $i\text{-Bu}_2\text{Te}^+$  处于  $e$  键是较为稳定的,因此经过过渡态 TS-2 形成的中间体是以不稳定的 B 为主,然后快速消除得到顺式的环丙烷产物。这里显示,通过锂与叶立德碳的配位作用,对于产物的立体化学有很好的控制作用,由 99:1 反反而为 1:99(指反、顺-酯和反、反-酯的比例)。



图式 6-20

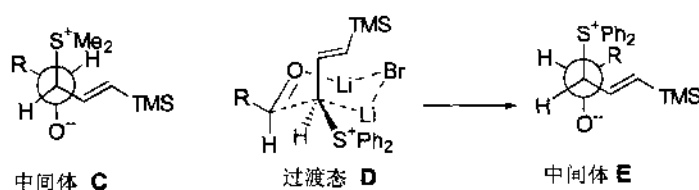
乙烯基环氧化合物是一类重要的有机合成中间体<sup>[18]</sup>,通过叶立德途径是一条相对方便的方法。我们用三甲硅基取代的烯丙基二甲基碲盐在固液相转移条件 KOH/CH<sub>3</sub>CN 下和醛反应获得反式为主的乙烯基环氧化合物(图式 6-21),反/顺比例可以得到 98:2。低温下,三甲硅

基取代的烯丙基二苯基硫盐在等摩尔的 LiBr 存在下和醛反应可以高产率地获得顺式的乙烯基环氧化合物, 顺/反比例可以得到 95:5<sup>[22]</sup>。



图式 6-21

图式 6-21 中的反应提供了一条简洁的途径, 立体选择性地合成顺式或反式的乙烯基环氧化合物的方法。需要指出的是, 通过硫叶立德途径, 通常都得到以反式为主的产物, 而我们则第一次合成了以顺式为主的环氧化合物。反应的机理可以用上面相类似的碲叶立德环丙烷化反应的立体化学调控的机理来解释(图式 6-22)。用二甲基的硫盐在相转移条件下的反应是通过中间体 **C** 进行的, 在中间体 **C** 中四个较大的基团处于交叉位。接着反式消除生成稳定的乙烯基环氧化合物。但是在低温、溴化锂存在下, 由于锂离子和叶立德碳与羰基氧配位形成一个六元环状过渡态 **D**, 在过渡态中,  $\text{Ph}_2\text{S}$  这个大的基团处于  $\sigma$  键是较稳定的, 因此经过过渡态 **D** 形成的中间体是以不稳定的 **E** 为主, 然后快速反式消除生成热力学不稳定的顺式乙烯基环氧化合物。这里再次说明锂的配位作用对立体化学的有效控制。



图式 6-22

### 6.3 通过金属配位在过渡金属催化的硼氢化反应中的选择性控制

硼氢化反应在有机合成中有着广泛的应用, 尤其是能将在合成上具有重要价值的饱和键转化成各种官能团的衍生物。1985 年 Noth 和 Mannig 首篇报道了过渡金属催化的硼氢化反应<sup>[23]</sup>, 并且发现当烯烃底物中含有双键时, 与一般的硼氢化反应不同, 反应在室温下就能进行, 并且反应优先发生在烯烃上, 羰基保持不变。这一发现为硼氢化反应开辟了一片新的领域。

我们研究了在过渡金属催化下, 外加 Lewis 酸和分子筛对反应区域选择性的影响以及不对称的硼氢化反应, 发现各种 Lewis 酸的加入对苯乙烯类底物的区域选择性有较大的影响<sup>[24]</sup>。

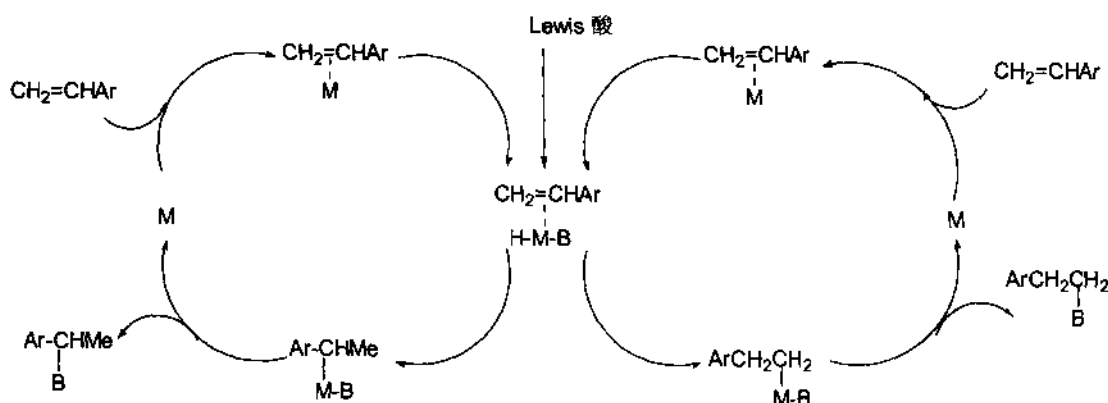
实验发现用 Lewis 酸为硼氢化试剂、Rh-W 为催化剂时, 加入二氯化锡、氯化锌、三氯化铝或四异丙氧基钛都能强化翻转的选择性, 比例可高达 >99:1, 产率也有提高, 但锂、钠、铜的卤化物却使铑催化翻转的区域选择性降低(表 6-2)。硼氢化反应的区域反应性是以反

表 6-2 Lewis 酸对于苯乙烯类化合物的硼氢化反应影响

序号	底物	催化剂 <sup>①</sup>	添加剂	反应条件	产率/%	产物比例 F/G
1	苯乙烯	—	—	80℃	—	8 : 92
2	苯乙烯	9-BBN	—	—	87	2 : 98
3	苯乙烯	Rh-W	—	30℃	87	86 : 14
4	苯乙烯	Rh-W	SnCl <sub>4</sub> (2%)	室温	94	98 : 2
5	苯乙烯	Rh-W	ZnCl <sub>2</sub>	室温	95	98 : 2
6	苯乙烯	Rh-W	AlCl <sub>3</sub>	室温	60	98 : 2
7	苯乙烯	Rh-W	BF <sub>3</sub>	室温	94	98 : 2
8	苯乙烯	Rh-W	Ti(O- <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub>	室温	83	98 : 2
9	苯乙烯	Rh-W	LiBr	室温	89	71 : 29
10	苯乙烯	Rh-W	NaI	室温	53	57 : 43
11	苯乙烯	Rh-W	CuCl <sub>2</sub>	室温	92	10 : 90
12	苯乙烯	Rh-W	SnCl <sub>4</sub>	室温	95	>99 : 1

① Rh-W 为 Wilkinson 催化剂。

马式规则著称的，即硼总是以加在双键的末端为主。为什么在过渡金属催化的硼氢化反应中却能遵循马式规则而硼加在双键的内侧呢？原因可以用图式 6-23 来解释。



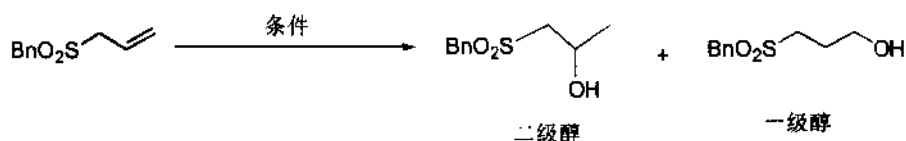
图式 6-23

首先是 Lewis 酸的 B-H 键在金属的作用下发生氧化加成，随后配位的烯烃对 M-H 键的插入生成烷基金属硼配合物，进而发生还原消除反应得到烯烃的硼氢化产物，可能由于空间因素的影响，双键对 M-H 键的插入这一步，主要生成 M 连接在末端的络合物。因此可以看出，双键对 M-H 的插入方向，可能是决定反应区域选择性的因素。由于芳基的存在，芳基可以稳定 M 连接在  $\alpha$ -位的中间体(图式 6-24)，因而可以使反应的区域选择性发生翻转。

另外，我们还研究了杂原子导向的末端烯烃的硼氢化反应，发现在没有金属催化的条件下，烯丙基硫醚的硼氢化反应产物——二级醇和一级醇的比例为 59/41，但在金属铑催化的条件下，二级醇和一级醇的比例可达到 90/10(图式 6-24)<sup>[25a]</sup>。这里也显示出通过杂原子和金



属的配位, 可以改变反应的区域选择性。

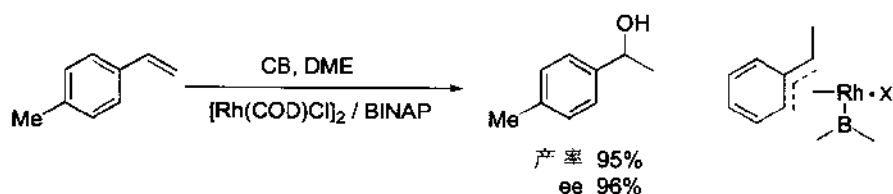


催化的: CB,  $\text{ClRh}(\text{PPh}_3)_3/\text{THF}$ , 室温: 二级醇/一级醇=90/10

非催化:  $\text{BH}_3/\text{THF}$ , 室温: 二级醇/一级醇=59/41

图式 6-24

我们也研究了苯乙烯类化合物的不对称硼氢化反应<sup>[25]</sup>, 用 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和(S)-BINAP在DME中现场交换产生手性催化剂, 然后用于苯乙烯类化合物的不对称硼氢化反应, 通过优化反应条件, 最高取得了96%的ee值。



## 6.4 通过配位作用导引的环氧化合物的开环反应及其在合成中的应用

很多具有生理活性的天然产物含有2-氨基-1,3-二羟基或 $\beta$ -羟基- $\alpha$ -氨基酸的结构, 如图式6-25所列。



图式 6-25

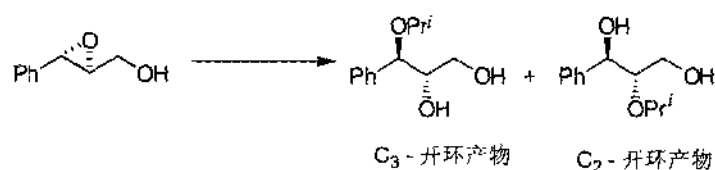
有关这类化合物的合成研究至今方兴未艾, 这不仅因为这些物质具有较强的生理活性, 而且特殊的结构单元(即 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ )吸引了不少有机合成化学家, 并启发他们去开发有高度立体和区域选择性的合成方法。例如, 高度对映选择性的不对称环氧化反应的成功, 人们很快就将它应用到这类化合物的合成中。

自从 Sharpless 的高度立体选择性环氧化反应被发现以后<sup>[1]</sup>, 人们继而要求有高度选择性的开环反应。作者发现, 路易斯酸促进下亲核试剂对2,3-环氧醇能够很好地进行区域选择性的开环反应。在此基础上, 又考察了以“N”、“S”作为亲核试剂, 在手性路易斯酸的存在下对对称性环氧化合物进行不对称开环。

### 6.4.1 亲核试剂对环氧肉桂醇的 $\text{C}_3$ 为区域选择性开环

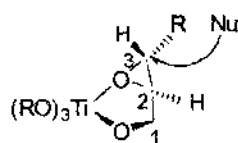
#### 6.4.1.1 醇、酸对环氧醇的区域选择性开环反应

我们发现, 异丙醇对反式-环氧肉桂醇的开环反应在四异丙氧基钛存在下几乎都发生在 $\text{C}_3$ 位, 用 $^1\text{H}$ NMR观察不到 $\text{C}_2$ 位的开环产物<sup>[26]</sup>, 我们将选择性定为100:1( $\text{C}_3$ 和 $\text{C}_2$ 开环产物之比)(图式6-26)。



图式 6-26

Sharpless 曾对  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  的作用加以讨论<sup>[27]</sup>。他们认为  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  首先和环氧醇的羟基进行交换, 然后钛和环氧配位, 如图式 6-27 所示, 这是对于环氧化合物活化并选择性进攻  $\text{C}_3$  位的主要原因。



图式 6-27

顺式-环氧肉桂醇在  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  作用下的异丙醇开环反应较难完全, 而且产率低, 区域选择性也较差(见表 6-3)。这主要是由于顺式环氧醇中氧较难与钛配位。硝基取代的环氧肉桂醇也有类似的情况, 反应慢、产率低、区域选择性较差,  $\text{C}_3:\text{C}_2=9.8:1$ 。可能是由于硝基的吸电子作用, 减弱了环氧的配位能力。

除异丙醇外, 有机酸(如醋酸或苯甲酸)也可作为亲核试剂, 结果同样是主要在  $\text{C}_3$  位的开环。如体系中没有  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  时, 在相同溶剂和温度下, 反应均不发生。

表 6-3 在  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  的促进下醇、酸对环氧醇的区域选择性开环反应

序号	环氧化合物	Nu	$\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4/\text{mol}$	$\text{C}_3:\text{C}_2$	产率/%
1		$i\text{-PrOH}$	0	—	0
2	<b>1</b>	$i\text{-PrOH}$	1.2	100:1	72
3		$i\text{-PrOH}$	1.2	3.6:1	46
4		$i\text{-PrOH}$	1.2	9.8:1	76
5	<b>1</b>	$\text{CH}_3\text{COOH}$	0	—	0
6	<b>1</b>	$\text{CH}_3\text{COOH}$	1.2	>95:5	75
7	<b>1</b>	$\text{PhCOOH}$	1.2	100:1	82

有机酸作为亲核试剂在温和的条件下选择性地使  $\text{C}_3$  位开环, 实际上得到的是在  $\text{C}_3$  位保护的 1,2,3-三元醇衍生物, 这在有机合成上具有应用价值。

#### 6.4.1.2 氢负离子对 2,3-环氧醇的区域选择性还原开环

2,3-环氧醇还原为二醇是一类重要的合成方法,这类反应在多羟基天然产物的合成中具有重要地位,因此有关该反应的研究一直为有机化学家们所关注。Sharpless 的高度立体选择性环氧化反应被发现以后,人们继而要求有高度选择性的开环反应。我们已发现  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  对芳基取代的 2,3-环氧醇能够很好地进行区域选择性开环,在此基础上,我们又考察了以还原剂作为亲核试剂、使 2,3-环氧醇转化为二醇的选择性。

我们发现,在  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  催化下,氢硼酸盐还原 2,3-环氧醇可选择性地生成 1,2-二醇。使用  $\text{LiBH}_4$  还原开环的速度比  $\text{NaBH}_4$  快,  $\text{LiBH}_4/\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  体系用苯作溶剂的  $\text{C}_3$  位选择性大大高于 THF,这主要是由于  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  对于环氧的配位是至关重要的,是控制  $\text{C}_3$  位选择性的必要条件。THF 是具有配位能力的溶剂,从而减少了环氧对钛的配位,作者比较了不同配位能力的溶剂在这一选择性开环反应中的影响,发现给体数越小的溶剂选择性越好(见表 6-4)。这可能是由于在配位能力强的溶剂中,溶剂分子中的氧和环氧醇的氧与 Ti 有竞争配位,从而阻碍了有利于高选择性的过渡态(见图式 6-27)的形成。 $\text{LiBH}_4/\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  体系的选择性较文献[28]中其他体系都好,而且比 DIBAL 的结果更好,成为由 2,3-环氧醇制备 1,2-二醇的较好方法,并在 1,2-多羟基系统的天然产物合成上具有一定的应用价值。

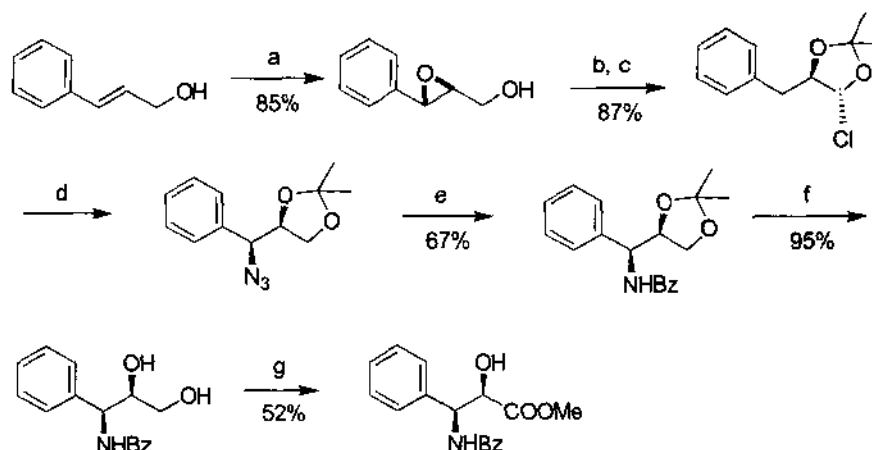
表 6-4 氢负离子对 2,3-环氧醇的区域选择性还原开环

序 号	R	溶 剂	温度/℃	2 : 3	产率/%
1	n-庚基	THF	50	59 : 1	97
2	n-庚基	PhH	50	31 : 1	97
3	n-庚基	THF	8	4.4 : 1	99
4	n-庚基	PhH	10	145 : 1	93
5	n-丁基	THF	50	3 : 1	90
6	n-丁基	PhH	50	46 : 1	99
7	n-丁基	PhH	10	150 : 1	97

#### 6.4.1.3 Cl<sup>-</sup>和 TsO<sup>-</sup>对环氧化合物的区域选择性开环

我们发现,  $\text{TiCl}_4$  对环氧肉桂醇进行  $\text{C}_3$  位专一性开环,但产物却是  $\text{C}_3$  位消旋的混合物;而使用  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  或  $\text{Li}_2\text{TiCl}_6$  可得到单一的构型翻转的产物。 $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  作为  $\text{Cl}^-$  供体,对 2,3-环氧伯醇开环具有较高的  $\text{C}_3$  位选择性,但反应时间较长;而改用  $\text{Li}_2\text{TiCl}_6$  可大大缩短反应时间,但选择性较前者差。 $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{TiCl}_6$  开环的反应速度快,且选择性最好,顺式环氧醇的  $\text{C}_3$  位的开环选择性比反式环氧醇差。环氧仲醇受  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  或  $\text{Li}_2\text{TiCl}_6$  进攻时,均具有很高的  $\text{C}_3$  位选择性,但后者的反应速度快得多。我们将此方法用于 Taxol 边链(图式 6-28)的合成之中[26a]。

我们又考察了  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$  催化下 OTs 对 2,3-环氧醇  $\text{C}_3$  位的选择性开环。结果发现 PTS/LPTS 试剂对 2,3-环氧仲醇的  $\text{C}_3$  位-OTs 开环有极好的选择性,但是,烷基取代的 2,3-环氧仲醇选择性很差,而 DIBAL-OTs.DMPy 对烷基取代的 2,3-环氧伯醇  $\text{C}_3$  位-OTs 开环有较好的选择性。

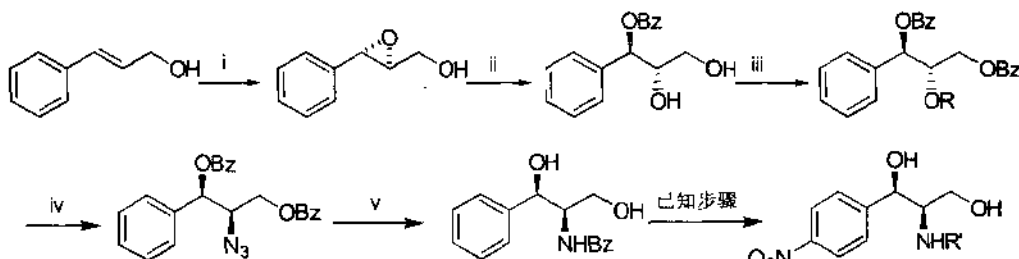


a—AE; b— $\text{Li}_2\text{TiCl}_6$ , THF; c— $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ , PTS, DCM; d— $\text{NaN}_3$ , DMF;  
e—i:  $\text{Pd/C}, \text{H}_2$ ; ii:  $\text{PhCOCl}, \text{NaHCO}_3$ , 丙酮, 水; f—80%  $\text{AcOH}$ ; g— $\text{Pt/C}$ , 空气

图式 6-28

#### 6.4.1.4 环氧化反应及选择性开环反应在一些天然产物合成中的应用

氯霉素是至今仍广泛应用的一种药物, 工业生产一直沿用消旋体的拆分。我们用商品 *E*-肉桂醇作为起始原料, 经不对称环氧化, 得到反式环氧肉桂醇, 光学纯度为 95%。在我们的合成路线中, 环氧肉桂醇在  $\text{C}_3$  位选择性开环是关键步骤, 借助于  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ , 使苯甲酸能高度专一性地对环氧肉桂醇开环, 生成的产物相当于  $\text{C}_3$  位羟基保护的 1,2,3-三元醇。而此化合物已经具备了氯霉素结构中  $\text{C}_3$  位所要求的构型(*R*)。我们由此进行了氯霉素的合成(图式 6-29)<sup>[26]</sup>。



i: AE; ii:  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ,  $\text{PhCOOH}$ , DCM; iii: a— $\text{PhCOCl}$ , TEA, DCM; b— $\text{MsCl}$ , TEA, DCM;  
iv:  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , DMF; v: a— $\text{Pd/C}, \text{H}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ; b— $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$

图式 6-29

继而, 我们又将上述方法用于 2,3,6-三脱氧-3-氨基己糖家族全部成员的不对称合成之中<sup>[26b]</sup> (图式 6-30)。

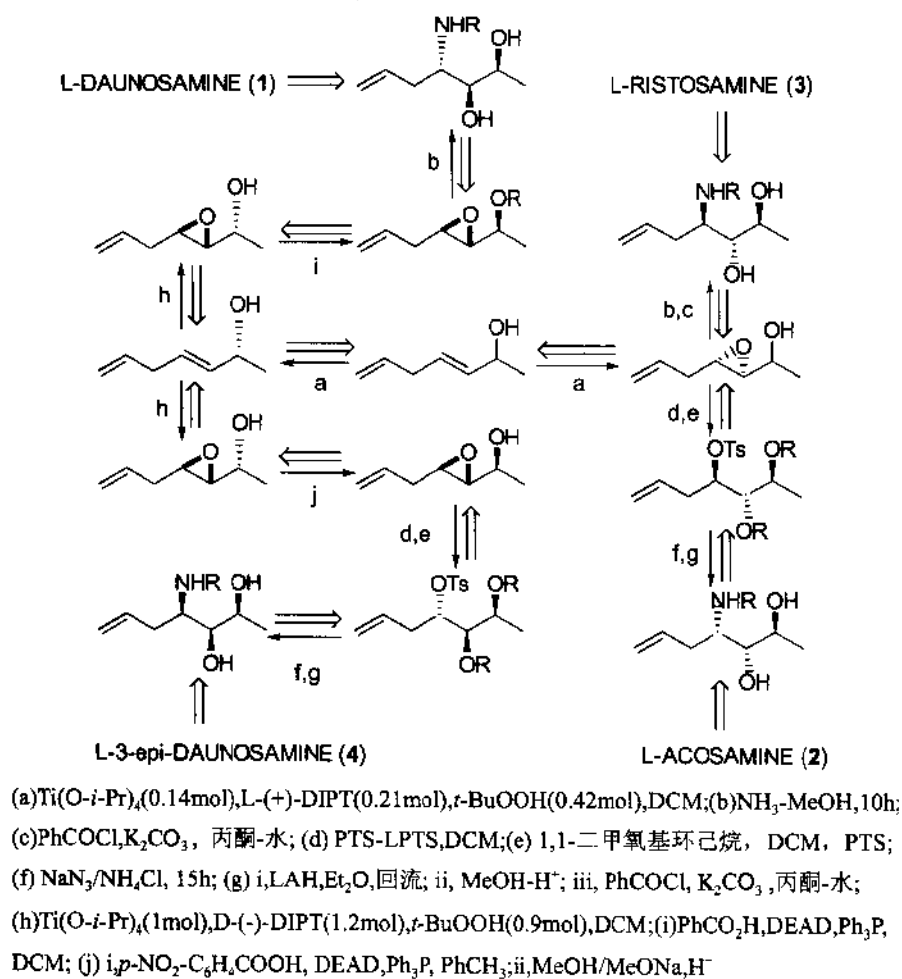
#### 6.4.2 手性路易斯酸催化下亲核试剂对对称性环氧化合物的不对称开环反应

亲核试剂对对称性环氧化合物的不对称开环反应一直是研究的热点<sup>[29]</sup>, 因为通过一步反应可以得到两个手性中心。我们也对此进行了研究。

##### 6.4.2.1 苯胺对对称性环氧化合物的不对称开环反应

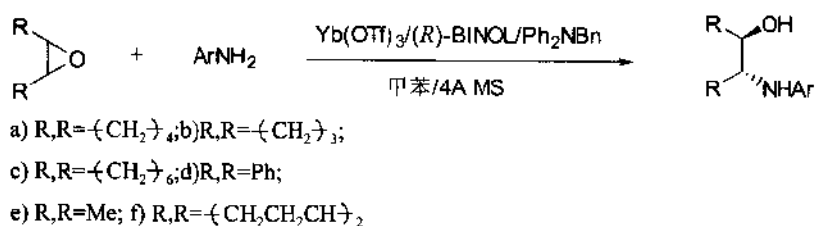
以胺为亲核试剂对对称性环氧化合物的去对称化研究, 80 年代 Yamashita 和 Mukaiyama 报道了应用  $\text{Zn}(\text{D})$ -酒石酸为手性路易斯酸催化剂, 以苯胺对对称性的环氧化合物进行去对

## L-2,3,6-trideoxy-3-amino-hexoses的反合成分析和合成



图式 6-30

称化的不对称开环反应, ee 值中等<sup>[30a,b]</sup>。然而, 该反应反应时间太长, 通常需要 5~7 天, 且催化剂也不大容易制备。Wu<sup>[30c]</sup>也报道了相类似的反应(图式 6-31), ee 值最高达 30%。我们发现, 苯胺在  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  和手性配体的作用下, 和对称性环氧化合物能够很好地反应, ee 值达 80% (表 6-5)。



图式 6-31

## 6.4.2.2 苯硫酚对对称性环氧化合物的不对称开环反应

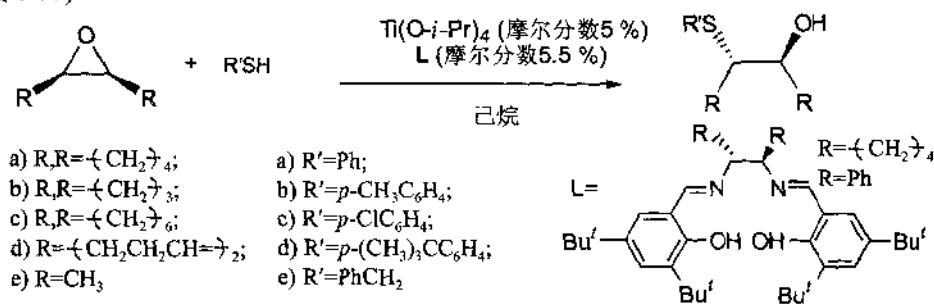
以硫酚为亲核试剂对对称性环氧化合物的去对称化研究, 早在 80 年代 Yamashita 和 Mukaiyama 就报道了应用  $\text{Zn}(\text{D})$ -酒石酸为手性路易斯酸催化剂, 以带有不同取代基的苯硫

表 6-5 苯胺衍生物对 *meso*-环氧化合物的不对称开环反应

序 号	环氧化合物	Ar	产率/%	ee/%	构 型
1	a	Ph	90	80(98) <sup>c</sup>	1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>
2	a	<i>o</i> -EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	39	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
3	a	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	75(93) <sup>c</sup>	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
4	a	<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78	74	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
5	a	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	64	37	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
6	b	Ph	98	12	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
7	c	Ph	—	—	—
8	d	Ph	92	17 <sup>d</sup>	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
9	e	Ph	99	43	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )
10	f	Ph	71	13 <sup>f</sup>	(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> )

酚对对称性的环氧化合物进行去对称化的不对称开环反应, ee 值达 85%<sup>[30a,b]</sup>。然而, 该反应反应时间太长, 通常需要 5~7 天, 且催化剂也不大容易制备。1997 年, Shibasaki<sup>[31a]</sup>报道了 (*R*)-GaLB(gallium.lithium.bis(binaphthoxide))催化下 *t*-BuSH 对对称性环氧化合物的不对称开环反应, 取得了很好的结果。然而, 在此反应中, 同样存在着反应时间太长、催化剂不大容易制备的问题, 而且, 亲核试剂也仅限于 *t*-BuSH。最近, Jacobsen<sup>[31b]</sup>报道了相类似的反应。1985 年, Sharpless<sup>[7]</sup>报道了 Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> 促进下苯硫酚对环氧化合物的开环反应。在此反应中, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> 的用量必须是等摩尔的。并且, 作者认为 Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> 在此起了活化环氧和硫酚的作用。为此, 我们想, 如果在此引入合适的手性配体, 能不能对产物起到良好的手性诱导作用呢?

通过对反应条件的一系列优化, 我们发现反应的最佳条件为: 正己烷为溶剂, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>/Salen(5/5.5 摩尔比), -25~-40℃ 反应。随后, 我们考察了一系列不同的底物对反应结果的影响(图式 6-32)。

表 6-6 硫酚对 *meso*-环氧化合物的不对称开环反应

序 号	环氧化合物	硫 酚	时间/h	产率/%	ee/%
1	a	a	4	93	63
2	a	b	4	70	62
3	a	c	2	87	59
4	a	d	6	90	58
5 <sup>d</sup>	a	e	24	36	42

续表

序 号	环氧化合物	硫 酚	时间/h	产率/%	ee/%
6	b	a	4	95	46
7	b	b	12	60	44
8	b	d	6	87	39
9 <sup>d</sup>	c	a	24	—	—
10	d	a	24	—	—
11	e	a	4	82	49
12	e	b	6	86	57
13	e	d	8	82	49

从表 6-6 可以看出, 对于硫酚为试剂的反应产率均为良好至优良, ee 值中等。而使用苄硫醇时则产率较低, 这可能和它的亲核性有关。

从上述诸多实例可以看出, 金属的配位作用是控制合成反应选择性的一个重要因素。利用这种配位作用可以改变反应的选择性, 提高合成反应的效率。另外, 这种概念可以在不对称合成反应催化剂的设计、提高反应的区域选择性、化学选择性、立体选择性以及研究金属催化的机理方面提供一些指导作用。

### 参 考 文 献

- 1 Katsuki T, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 5974
- 2 Knowles W S. *Acc Chem Res*, 1983, 16: 106
- 3 Hayashi T, Hegedus L S. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 7093; (b) Hegedus L S, et al. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 4973; (c) Hegedus L S, Darlington W H. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 4980; (d) Hegedus L S, McGuire M A. *Organometallics*, 1982, 1: 1175
- 4 Hosokawa T, et al. *Tetrahedron Lett*, 1976: 1821; (b) Backvall J E, et al. *J Am Chem Soc*, 1979, 101: 2411; (c) Backvall J E, et al. *J Org Chem* 1980, 45: 2893; (d) Backvall J E, et al. *Tetrahedron Lett*, 1975: 2225; 1978:163; (e) Backvall J E. *J Chem Soc Chem Commun*, 1977: 413
- 5 Holton R A, Kjonaas R A. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 4177
- 6 Holton R A, Kjonaas R A. *J Organomet Chem* 1977, 142: C-15
- 7 Zhang Y Z, Shi X X, Dai L X. *Acta Chimica Sinica*, 1992, 50: 726
- 8 Dehand J, Pfeffee M. *Coord Chem Rev*, 1976, 18: 327
- 9 本小组未发表工作
- 10 Lai J Y, Shi X X, Dai L X. *J Org Chem*, 1992, 57: 3485
- 11 (a) Henry P M. *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*. Dordrecht: D. Reidel, 1980; (b) Maitlis P M. *The Organic Chemistry of Palladium*. New York: Academic, 1971; (c) Heck, R. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*. London: Academic, 1985
- 12 Hosokawa T, Murahashi S I. *Acc Chem Res*, 1990, 23: 49
- 13 Pearson R G. *J Amer Chem Soc*, 1963, 85: 3533
- 14 Lai J Y, Shi X X, Gong Y S, Dai L X. *J Org Chem*, 1993, 58: 4775
- 15 Lai J Y, Wang F S, Guo G Z, Dai L X. *J Org Chem*, 1993, 58: 6944
- 16 徐永芬, 侯雪龙, 戴立信. 中国专利申请号: 96 1 16606.1
- 17 侯雪龙, 李斌峰, 戴立信. 中国专利申请号: 98 1 22020.7
- 18 Hudilicky T, Reed J W. *Rearrangements of Vinylcyclopropanes and Related Systems*. In: *Comprehensive in Organic Synthesis*. Trost B M, Fleming I, ed. London: Pergamon Press, 1991. Vol 5. 899~970; (b) Piers E. *Rearrangements of Divinylcyclopropanes*. In: *Comprehensive in Organic Synthesis*. Trost B M, Fleming I, ed. London: Pergamon Press, 1991. Vol 5. 971~997; (c) Corey E J. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 5574
- 19 Tang Y, Huang Y Z, Dai L X, Chi Z F, Shi L P. *J Org Chem*, 1996, 61: 5762
- 20 Vedejs E, Meier G P, Snoble K A. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2823; (b) Schmidbaur H. *Acc Chem Res*, 1975, 8: 62; and references cited therein
- 21 Armstrong D R, Davidson M G, Moncrieff D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 478

- 22 Zhou Y G, Li A H, Hou X L, Dai L X. Chem Commun, 1996: 1353
- 23 Mannig D, Noth H. Angew Chem Int Ed Engl, 1985, 24: 878
- 24 Zhang J F, Lou B L, Guo G Z, Dai L X. Acta Chimica Sinica, 1992, 50: 910
- 25 (a) Hou X L, Hong D G, Rong G B, Guo Y L, Dai L X. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 8513; (b) Zhang J F, Lou B L, Guo G Z, Dai L X. J Org Chem, 1991, 56: 1670
- 26 (a) 楼伯良.[理学博士学位论文]. 上海: 中国科学院上海有机化学研究所, 1989; (b) Dai L X, Lou B L, Zhang Y Z. J Am Chem Soc, 1988, 110: 5195
- 27 Caron M, Sharpless K B. J Org Chem, 1985, 50: 1560
- 28 (a) Finan J M, Kishi Y. Tetrahedron Lett, 1982, 23: 2719; (b) Viti S M. Tetrahedron Lett, 1982, 23: 4541; (c) Sazuki T, Saimoto H, Tomioka H, Oshima K, Nozaki H. Tetrahedron Lett, 1982, 23: 3579
- 29 Hodgson D M, Gibbs A R, Lee G P. Tetrahedron, 1996, 52: 14361
- 30 (a) Yamashita H, Mukaiyama T. Chem Lett, 1985: 1643; (b) Yamashita H. Bull Chem Soc Jpn, 1988, 61: 1213; (c) Fu X L, Wu S H. Synth Commun, 1997, 27: 1677
- 31 (a) Iida T, Yamamoto N, Sasai H, Shibasaki M. J Am Chem Soc, 1997, 119: 4783; (b) Wu M H, Jacobsen E N. J Org Chem, 1998, 63: 5252
- 32 Ko S Y, Sharpless K B. J Org Chem, 1986, 51: 5413



### 作者简介

**戴立信** 有机化学家, 中国科学院院士。1924年11月生于北京。1942年考入上海沪江大学, 1943年转学至浙江大学, 1947年于浙江大学理学院毕业。后在上海钢铁公司等单位工作, 任工程师、科长等职。1953年参加中国科学院上海有机化学研究所科研工作, 历任助理研究员、副研究员、研究员等职。现任中国科学院上海有机化学研究所学位委员会主任、元素有机化学国家重点实验室学术委员会主任等职。译著有《有机化学中的立体化学》等多本, 编著《有机化学战略研究调查报告》及《有机合成化学进展》两书, 并在国内外重要刊物上发表论文80多篇。已培养了11名博士、12名硕士。

工作单位: 中国科学院上海有机化学研究所

通讯地址: 上海市枫林路354号

电话: 021-64163300 转

E-mail: dailx@pub.sioc.ac.cn

邮政编码: 200032

传 真: 021-64166128

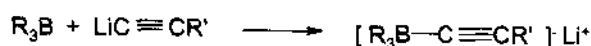


## 第7章 有机硼及过渡金属参与的高选择性合成新反应

不饱和烃类在醚类溶剂中很容易与各类硼氢化试剂反应而生成新的含硼—碳键的有机硼化物。由于硼原子与碳原子的电负性很相近，造成硼—碳键的共价性较强，使得有机硼化物具有与其他有机金属化物有着不同的性能特点（例如对水等较稳定）。加之硼氢化反应通常具有良好的位置选择性和立体选择性，同时在进行硼—碳键的化学转换过程中其烃基构型常常保持不变，这就可以为有机合成提供许多从通常易得的炔、烯以及卤代烃等为原料出发的各种各样高选择性的反应方法。

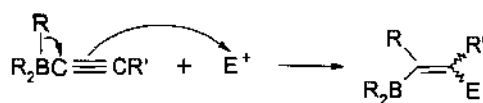
### 7.1 有机硼酸盐<sup>[1]</sup>的一些反应

在三价硼化物中硼原子以它仅有的三个外层电子以  $sp^2$  杂化形式与其他三个原子（或基团）形成三个  $\sigma$  键，而硼原子还有一个空的  $p_z$  轨道而无电子，所以这类物质是缺电子化合物，具有较强的亲电性质。当它与含负碳的有机金属试剂反应时，也就易形成硼原子上带四个基团的有机硼酸盐（organoborate）。当有机金属试剂是炔基（或烯基）化物时，则形成相应的有机炔基（或烯基）硼酸盐<sup>[2]</sup>（如图式 7-1）。



图式 7-1

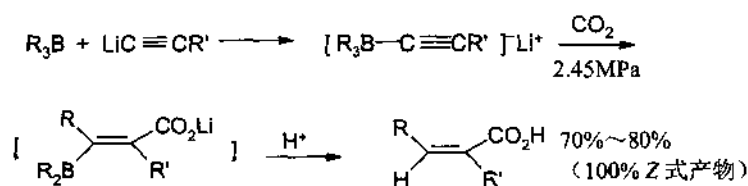
四配位的有机硼化物与一些金属有机物一样，其含硼有机基团上带有负电荷，从而可以与一些亲电试剂发生反应。而炔基（或烯基）硼化物由于分子内负电荷的分布与一般金属炔化物（或烯类化物）不同，所以在与亲电试剂反应时在一般合适条件下炔基（或烯基）的  $\beta$ -碳原子与亲电试剂反应，而同时硼原子上的一个有机基团迁移到炔基（或烯基）的  $\alpha$ -碳上，形成新的三价有机硼化物，这样就形成了新的碳—碳键（如图式 7-2）<sup>[2]</sup>。于是可以为有机合成提供了一些形成新的碳—碳键的反应手段。



图式 7-2

#### 7.1.1 炔基硼酸盐与 $CO_2$ 的反应

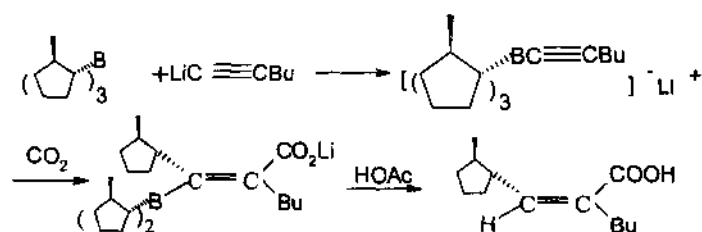
根据有机硼酸盐可与亲电试剂反应的特点，我们曾研究了三烷基硼酸盐与  $CO_2$  的反应。一般有机金属试剂（如有机镁及有机锂等）与  $CO_2$  在常压下即迅速反应。然而我们发现，三烷基炔基硼酸盐在常压下即使在加热回流下也不易与  $CO_2$  反应。这或许是由于其负电荷在炔基硼酸盐分子中由于有较大离域从而比较分散，使其亲核性能不如一般有机金属试剂那样强有关。但是幸运的是我们发现，在压力下炔基硼酸盐可与  $CO_2$  较顺利地发生反应，经质子解后即得(Z)- $\alpha,\beta$ -不饱和酸（见图式 7-3）<sup>[3]</sup>。



图式 7-3

由于三烷基硼 ( $R_3B$ ) 易从烯烃进行硼氢化而得, 炔锂是末端炔烃与丁基锂反应而来的, 这样通过形成三烷基炔基硼酸锂接着与  $CO_2$  反应, 就使得原来的烯、炔及  $CO_2$  等三个片断 (building block) 联接成一个较大的分子。该反应的位置选择性和立体选择性都很好, 产率也高, 因而是一个合成立体专一的 (*Z*)- $\alpha, \beta$ -不饱和酸的反应新方法。

在这一反应中, 其转移烷基的立体构型是保持不变, 如三(反-2-甲基环戊基)炔基硼酸锂在与  $CO_2$  反应时得到立体专一的 (*Z*)-2-丁基-3-(反-2-甲基环戊基)丙烯酸<sup>[4]</sup> (图式 7-4)。

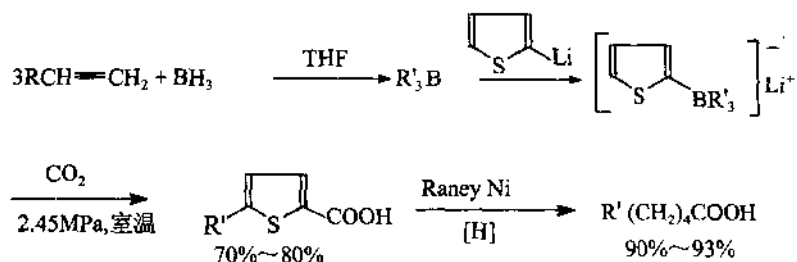


图式 7-4

由于有了以上这些特点, 从而为有机合成提供了一个立体专一性好、位置选择性佳的合成 (*Z*)- $\alpha, \beta$ -不饱和酸及其衍生物的新反应方法。

### 7.1.2 三烷基噻吩基硼酸锂与 $CO_2$ 的反应

三烷基硼与噻吩基锂能形成三烷基噻吩基硼酸锂, 在压力下亦能与  $CO_2$  反应, 得到 5-烷基噻吩-2-羧酸。该羧酸若用 Raney Ni 还原脱硫开环则得到在原来烷基上增长 5 个碳原子的直链羧酸 (见图式 7-5)<sup>[5]</sup>。



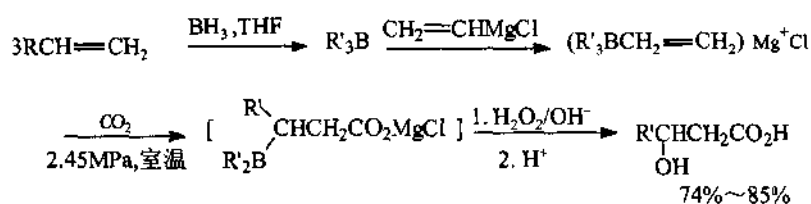
图式 7-5

这一反应的研究提供了合成一个 5-烷基噻吩-2-羧酸及在原烷基上延长 5 个碳原子的一个新方法。

### 7.1.3 三烷基乙烯基硼酸镁盐与 $CO_2$ 的反应

三烷基硼与乙烯基氯化镁能形成相应的有机硼酸镁盐。该镁盐在压力下也能与  $CO_2$  反应。这一反应是三烷基乙烯基硼酸镁盐的乙烯基  $\beta$ -碳先与亲电试剂  $CO_2$  反应, 与此同时一

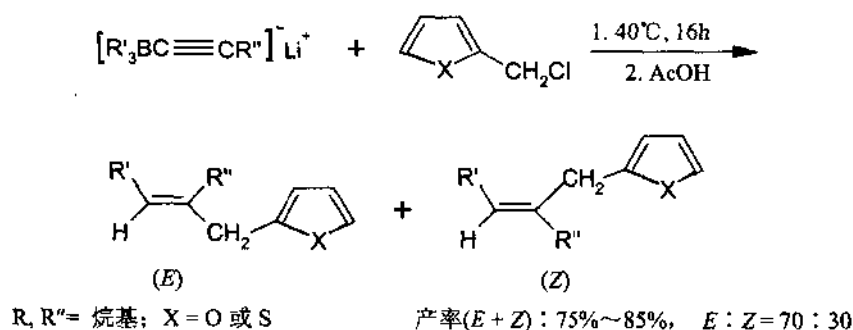
个烷基从硼原子转移到其 $\alpha$ -碳上,接着在碱性情况下经  $\text{H}_2\text{O}_2$  氧化所得的 3 价硼中间体,即得 $\beta$ -羟基羧酸。这是一个在原来烷基上延长 3 个碳原子的方法<sup>[6]</sup>(图式 7-6)。



图式 7-6

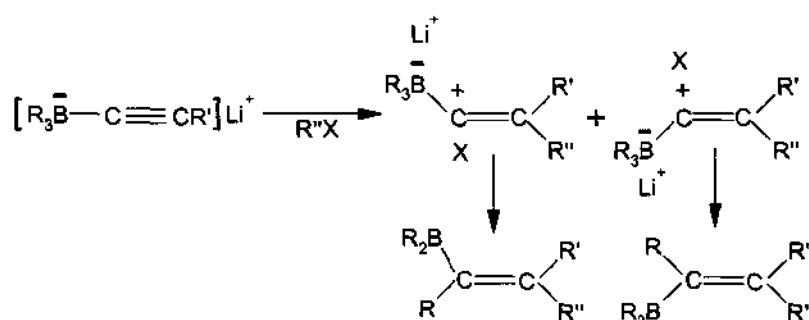
#### 7.1.4 三烷基炔基硼酸锂与 $\alpha$ -氯甲基呋喃及 $\alpha$ -氯甲基噻吩的反应

$\alpha$ -氯甲基呋喃和 $\alpha$ -氯甲基噻吩类似于氯苄而具有一定的亲电性能,因而可与三烷基炔基硼酸锂反应。然而经质子解后而得以  $E$  式为主的呋喃甲基取代或噻吩甲基取代的烯烃<sup>[7]</sup>(图式 7-7)。



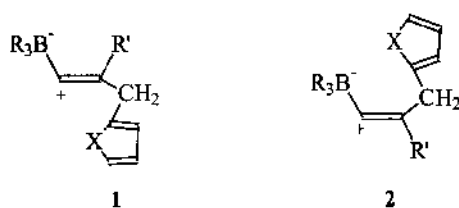
图式 7-7

而苄氯与上述三烷基炔基硼酸锂反应所得到的是以  $E$  式为主的产物<sup>[8]</sup>。Pelter 认为三烷基炔基硼酸盐与活泼烷基化试剂反应时先生成两个可能过渡态中间体,跟着各自在发生烷基从硼原子向炔基 $\alpha$ -碳上迁移,分别得到  $Z$  式或  $E$  式烯类。而两个异构体的比例与生成的过渡态中间体的活化能大小有关(图式 7-8)<sup>[9]</sup>。由于氯甲基呋喃(或噻吩)中的氧原子及硫原子的存在使得在生成转化为

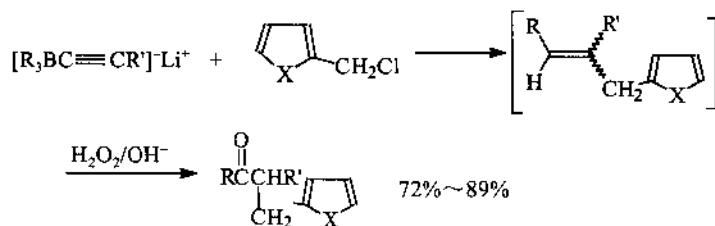


图式 7-8

$Z$  式产物的反应中间体 1 中其氧、硫的孤对电子无疑与中间体的正电荷中心较近,而在转化为  $E$  式产物的反应中间体 2 中氧或硫的孤对电子离过渡态中间体中带负电的四配位硼较近,离其正电荷中心较远。因而生成前者较后者的活化能小。



如果三烷基炔基硼酸锂与 $\alpha$ -氯代呋喃（或 $\alpha$ -氯代噻吩）反应后，在碱性情况下用  $\text{H}_2\text{O}_2$  氧化则得到含呋喃（或噻吩）环的酮类(图式 7-9)<sup>[9]</sup>。

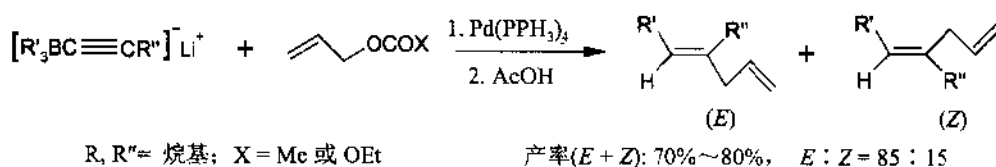


图式 7-9

这些反应具有专一的位置选择性和一定的立体选择性，因而是从烯、炔、氯代呋喃（或氯代噻吩）来合成各种呋喃（或噻吩）取代的烯类及酮类的一个途径。

#### 7.1.5 在钯化物催化下，三烷基炔基硼酸锂与烯丙基碳酸酯（或醋酸酯）的反应

在钯化物催化下，三烷基炔基硼酸锂与烯丙基碳酸酯或醋酸酯等可以作为一个亲电试剂使许多含负碳的金属试剂发生烯丙化反应。我们发现在合适的条件下，零价钯作为催化剂，可以用烯丙基碳酸酯（或醋酸酯）作为烯丙化试剂，使三烷基炔基硼酸锂进行烯丙化。其最终产物是以 *E* 式为主的 1,3-二烯类<sup>[10]</sup>（图式 7-10）。而以烯丙基氯作为烯丙化试剂与三烷基炔基硼酸锂反应则得到以 *Z* 式为主的产物<sup>[8]</sup>。所以在钯催化下的烯丙基酯类与三烷基硼酸锂反应方法由于具有不同的立体选择性，它是相应的烯丙基氯与三烷基炔基硼酸锂反应的一个补充。

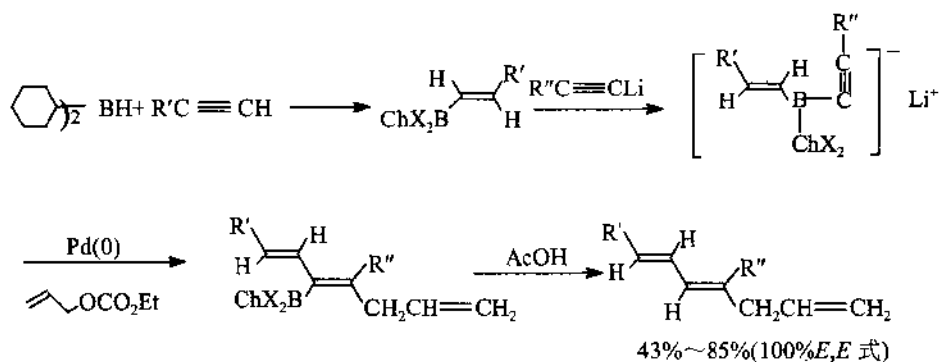


图式 7-10

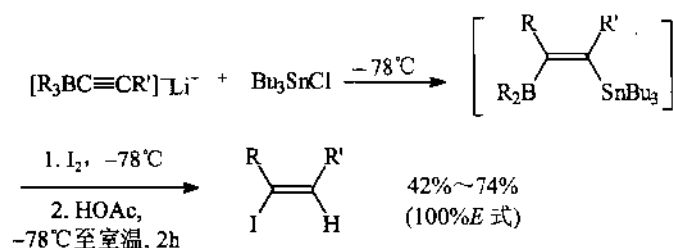
当二烷基烯基炔基硼酸锂在钯催化下与烯丙基碳酸酯反应时，则烯丙基进入炔基的 $\beta$ 位，烯基先于烷基由硼原子转移到炔基的 $\alpha$ 碳原子上，在转移过程中其烯基构型保持不变，从而得到(*E,E*)-1,4,6-三烯。该反应立体专一性和位置选择性都很好，是一个制备(*E,E*)-1,4,6-三烯类的新途径<sup>[11]</sup>（图式 7-11）。

#### 7.1.6 三烷基炔基硼酸锂与三丁基氯化锡作用而衍生的新反应

三丁基氯化锡作为亲电试剂与三烷基炔基硼酸锂反应得到立体专一的含锡、硼双官能团原子的烯类中间体，进而在低温与  $\text{I}_2$  反应，再质子解就得到立体专一的(*E*)-碘代烯烃，碘取代了原来的硼原子，说明碘化反应时其硼-碳键先于锡-碳键而反应，反应时原来烯基的构型保持不变，因而这是一个立体专一地合成(*E*)-碘代烯烃的新反应<sup>[12]</sup>（图式 7-12）。



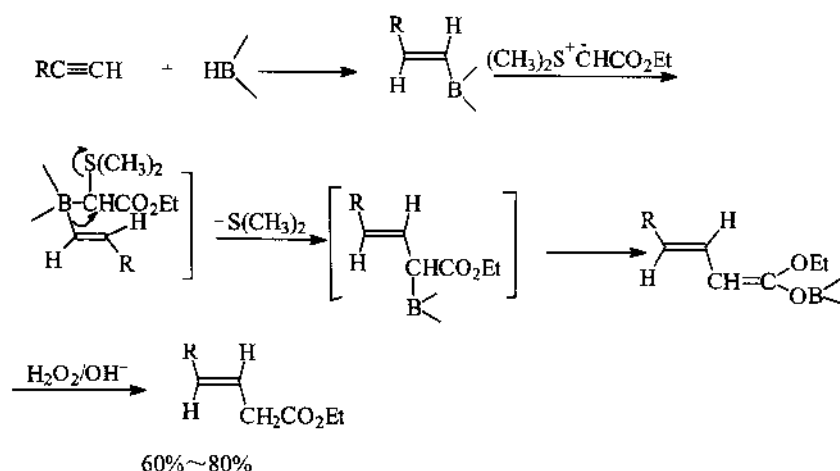
图式 7-11



图式 7-12

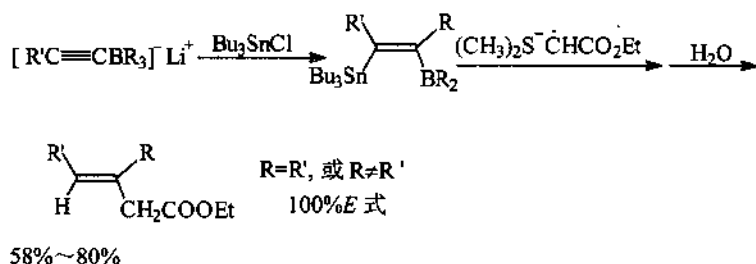
## 7.2 烯基硼烷与各种硫叶立德的反应

根据硫叶立德是带有离去基团 ( $\text{Me}_2\text{S}$ ) 的亲核试剂的这一特点, 我们研究了各种烯基硼与带官能团 (如酯基、酰胺、腈等) 的硫叶立德的反应。发现叶立德中的亲核碳与烯基硼先于烷基从硼原子迁移于其亲核的负碳上, 接着发生结构的共振转换水解, 从而得到含官能团的新化合物, 烯基转移时其构型保持不变。如带酯基的硫叶立德与 9-烯基-9-BBN 的反应<sup>[13]</sup> (图式 7-13)。



图式 7-13

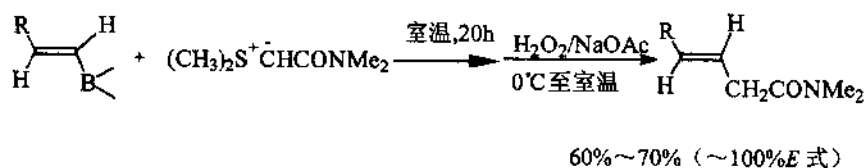
在一般情况下, 由于只有末端炔烃或对称的炔烃经硼氢化才能得到单一的烯基硼, 对于带两个不同的炔烃在硼氢化时由于硼原子常常的定位不一定是专一的, 这样就可能得到两个异构的烯基硼。为了解决这一问题, 我们研究了三烷基炔基硼酸锂与三丁基氯化物反应后所得到的含硼和锡双原子的烯类与上述硫叶立德的反应, 结果发现该反应仍能很好地进行, 而得到(*E*)- $\beta, \gamma$ 不饱和酯<sup>[14]</sup>(图式 7-14)。



图式 7-14

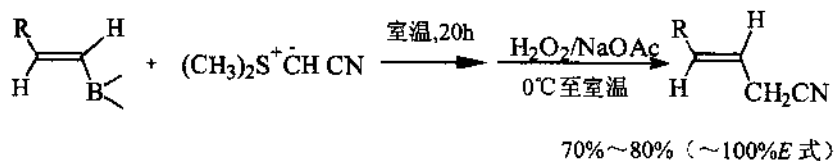
这样我们就通过炔烃硼氢化的方法或三烷基炔基硼酸锂与三丁基氯化物反应堆方法获得所需要的立体专一的烯基硼和酯, 产率中等到好, 从而为合成(*E*)- $\beta, \gamma$ 不饱和酯提供了一个新方法。

含酰胺基团的相应叶立德也能很好地进行反应, 从而得到立体专一的(*E*)- $\beta, \gamma$ 不饱和酰胺<sup>[15]</sup>(图式 7-15)。



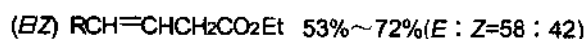
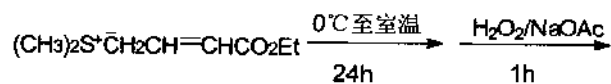
图式 7-15

含腈基的叶立德与烯基硼的反应同样能进行, 并以较好的产率得到相应的立体专一的(*E*)- $\beta, \gamma$ 不饱和腈<sup>[16]</sup>(图式 7-16)。



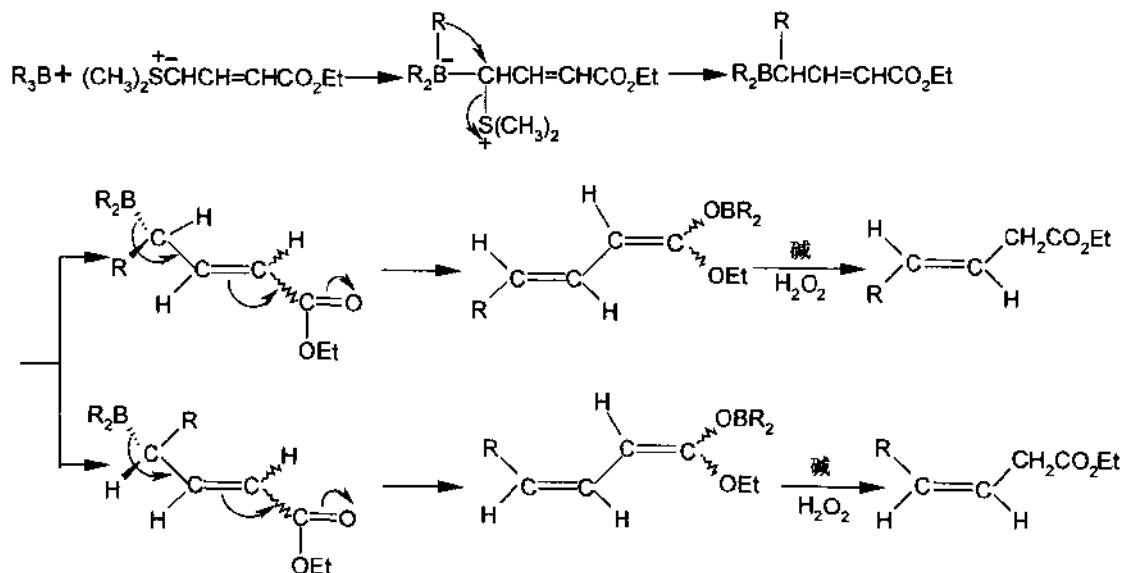
图式 7-16

溴代巴豆酸乙酯与二甲硫醚反应经碱处理得到相应的叶立德。从而也可以与烷基硼反应。有趣的是反应过程中原巴豆酸中的双键发生了移动, 产物是个 $\beta, \gamma$ 不饱和酯, 而不是 $\alpha, \beta$ 不饱和酯。所以这也可以成为一种合成 $\beta, \gamma$ 不饱和酯的反应方法。但其立体选择性不甚好, 产物是以*E*式为多<sup>[17]</sup>(图式 7-17)。这是一个使烷基延长四个碳原子的(*E/Z*)- $\beta, \gamma$ 不饱和酯的新方法。



图式 7-17

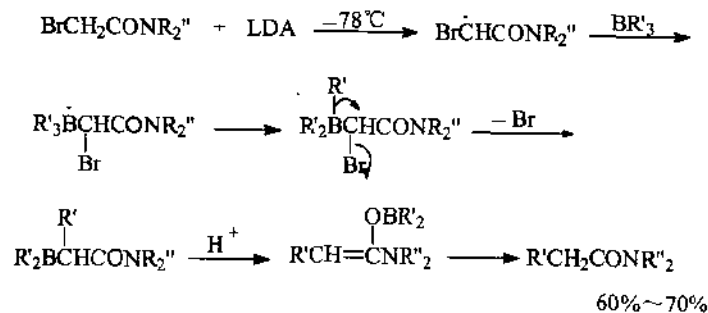
我们提出的机理如图式 7-18。



图式 7-18

### 7.3 在 LDA 存在下三烷基硼与 $\alpha$ -卤代酰胺的反应

H.C. Brown 发现 $\alpha$ -卤代酯、腈、酮等在大位阻的强碱（ $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-\text{K}^+$ ）作用下可以攫取一个 $\alpha$ -氢而形成负碳，接着与三烷基硼配位，然后卤原子发生消除离去，与此同时一个烷基从硼原子转移到 $\alpha$ -碳上，从而得到相应长链酯、腈、酮等<sup>[18]</sup>。然而由于酰胺在上述具有很强的亲核性能同时又有碱性的试剂的条件下不稳定，故该反应条件不适宜于制备长链酰胺。考虑到二异丙基胺基锂（LDA）的亲核性不强，而具有较强的碱性，从而可能不引起酰胺基团破坏而只攫取 $\alpha$ -氢。所以我们研究了用 LDA 引发 $\alpha$ -卤代酰胺和三烷基硼的反应。结果获得了满意的结果<sup>[19]</sup>（图式 7-19）。



图式 7-19

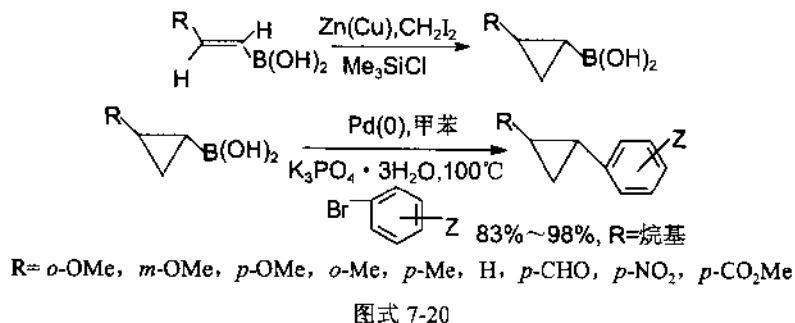
由于烷基硼可顺利通过烯基硼氢化得到, 所以这一反应方法的研究就为通过烯烃来制备长链酰胺开辟了又一途径。

#### 7.4 在碱存在下钯催化的立体专一(高手性)的环丙基硼酸与一些亲电试剂的交叉偶联反应

Suzuki 发现, 在钯化合物催化剂及合适的碱的存在下, 芳基、烯基包括一些正烷基硼化物可与许多亲电试剂(芳基卤、烯基卤等)起交叉偶联反应。该反应由于有许多优点<sup>[20]</sup>而受到众多的合成化学家的重视和应用。然而仲烷基硼化物的催化交叉偶联反应尚不成熟, 许多因素尚不为人们明了。我们考虑到炔烃经硼氢化很易得到纯的反式烯基硼酸, 进而进行 Simmon-Smith 反应可得反式环丙基硼酸。而环丙基电子云分布及性能上有许多类似于碳碳双键的性质。于是我们研究了各种环丙基硼酸的制备以及与各种亲电试剂的催化交叉偶联反应。

##### 7.4.1 反-2-烷基环丙基硼酸的制备及与卤代芳烃的催化交叉偶联反应<sup>[21]</sup>

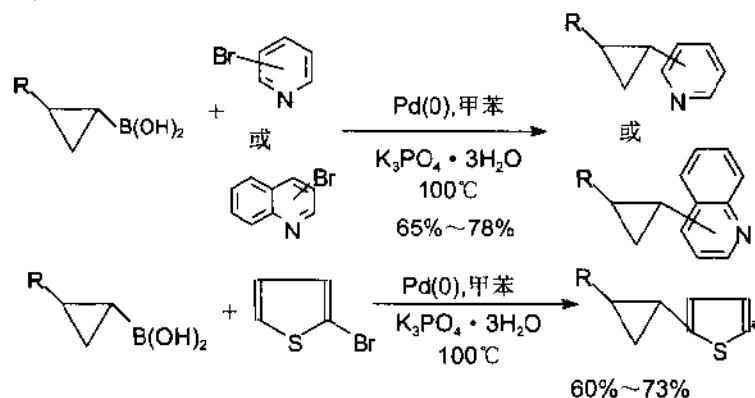
这种催化交叉偶联反应见图式 7-20。



研究发现, 以甲苯为溶剂在  $100^\circ\text{C}$  及  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  存在下, 零价钯可以催化环丙基硼酸与各种卤代芳烃的交叉偶联反应, 产率很好, 这说明环丙基硼酸在性质上(起码在催化交叉偶联反应方面)有类似于烯基硼的地方。在该反应过程中一些敏感的官能团(如醛基、酯基等)不受影响。反应产物经鉴定是单一的反式-2-烷基环丙基取代芳烃。这说明环丙基构型在反应过程中也未发生改变。从而提供了一个制备立体专一的环丙基取代芳烃的方法。

##### 7.4.2 反-2-烷基硼酸与卤代杂环化合物的交叉偶联反应<sup>[22]</sup>

把上述催化偶联的反应条件推广到卤代杂环(如各种溴代吡啶、溴代噻吩等), 同样获得了成功(图式 7-21)。

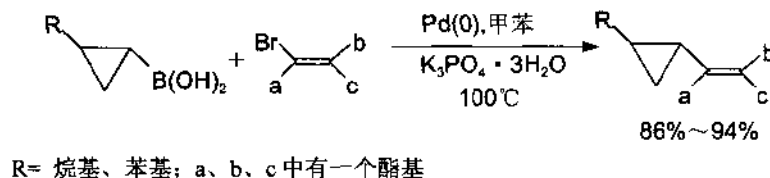




环丙基取代的杂环结构在一些药物分子及一些有生理活性的分子中都存在,因而这一方法的研究也为药物等精细有机合成提供了一个合成此类结构的新途径。

#### 7.4.3 反-2-烷基硼酸与各种溴代烯烃的催化交叉偶联

将上述反应条件扩展到溴代烯烃的交叉偶联时发现,带有吸电子基团(如酯基)的溴代烯烃则能顺利进行反应<sup>[23]</sup>(图式 7-22)。

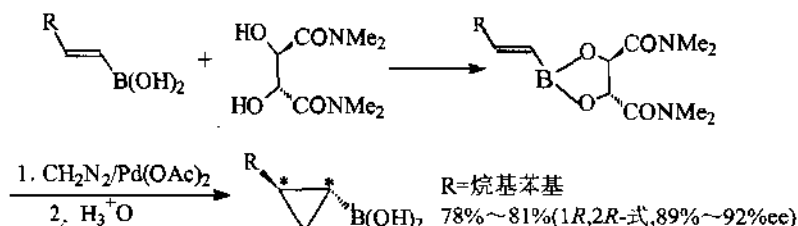


图式 7-22

反应产物分析经鉴定发现是单一的立体异构产物。说明在这一反应过程中,环丙基的结构及原来烯基的结构均保持不变,因此这是合成立体专一的环丙基取代的丙烯酸酯的新方法。

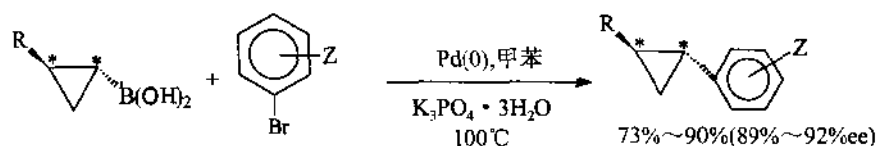
#### 7.4.4 高手性环丙基硼酸的制备及与卤代芳烃的催化交叉偶联

烯基硼酸中硼原子呈 3 价,因而除连接一个烯基外尚有连接其它手性配体的能力。而硼原子体积很小,这样连接其手性配体后在反应过程中手性配体就距反应中心较近,从而可较有效的发挥其手性诱导作用。基于这一点,我们研究了烯基硼酸与各种手性酒石酸衍生物反应脱水,然后进行手性诱导环丙化。结果发现,采用 *N,N,N',N'*-四甲基酒石酸二甲胺为手性配体则可较好的得到手性环丙基硼酸<sup>[24]</sup>(图式 7-23)。



图式 7-23

图式 7-23 中 ee 表示光学纯度。在用手性环丙基硼酸与卤代芳烃进行交叉偶联时,能高产率、高光学活性的得到手性环丙基取代的芳烃(图式 7-24)。

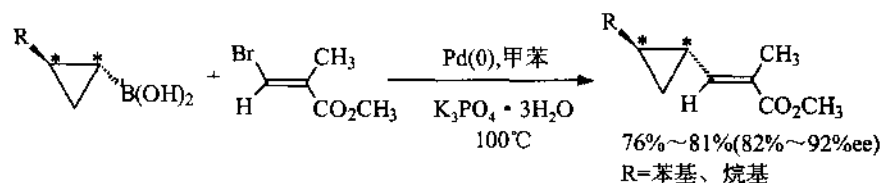


图式 7-24

这是首次在手性碳上发生的 Suzuki 反应,在该反应过程中环丙基的手性是保持不变的。产物分析表明当用 L-酒石酸酰胺作手性配体时,诱导产生的是 1*R*, 2*R*-环丙基衍生物。当用 D-酒石酸酰胺作手性配体时,则诱导产生的是 1*S*, 2*S*-环丙基衍生物<sup>[24]</sup>。这样采用带有不同光学活性的酒石酸酰胺手性配体的烯基硼进行环丙化,就可得到的 1*R*, 2*R*-或 1*S*, 2*S*-环丙基硼酸。进而与卤代芳烃催化偶联,就能高产率、高光学活性地得到相应的 1*R*, 2*R*-或 1*S*, 2*S*-环丙基取代的芳烃。

### 7.4.5 高手性环丙基取代的丙烯酸酯类的制备方法

同样研究了光学活性的环丙基硼酸与溴代丙烯酸酯的催化交叉偶联。同样顺利的得到了高光学活性的环丙基取代的丙烯酸酯<sup>[24]</sup>(图式 7-25)。



图式 7-25

这就提供了一个合成 1*R*, 2*R*-或 1*S*, 2*S*-环丙基取代的丙烯酸酯的反应方法。

### 参 考 文 献

- 1 Pelter A, Smith K. In: Barton D H R, Ollis W D, eds. Comprehensive organic chemistry. Oxford: Pergamon Press, 1979. 883
- 2 Pelter A, Smith K. In: Barton D H R, Ollis W D, eds. Comprehensive organic chemistry. Oxford: Pergamon Press, 1979. 892~902
- 3 Deng M Z, Tang Y T, Xu W H. Reaction of carbon dioxide with trialkylalkynylborates — a novel method for the synthesis of stereospecific  $\alpha,\beta$ -unsaturated acids. Tetrahedron Lett, 1984, 25: 1797
- 4 Deng M Z, Tang Y T, Lu D A, Xu W H. 有机硼酸盐化学 II. 三烷基炔基硼酸锂与  $\text{CO}_2$  反应过程中转移烷基的立体构型问题. 化学学报, 1985, 43: 174
- 5 Tang Y T, Deng Min-Zhi, Xu W H. 有机硼酸盐的化学 IV. 三烷基噻吩基硼酸锂与  $\text{CO}_2$  的反应. 化学学报, 1986, 44: 276
- 6 Deng M Z, Lu D A, Xu W H. The reaction of trialkylvinylborate with carbon dioxide. A new method for the preparation of  $\beta$ -hydroxycarboxylic acids from alkenes. J Chem Soc Chem Commun, 1985, 1479
- 7 a. Li N S, Chen Y, Deng M Z. (*E/Z*)-furfurylalkenes from 2-chloromethyl furan and lithium trialkylalkynylborates. Synthesis, 1991, 81  
b. 李南生, 陈燕, 邓敏智, 马盖林. 2-甲基呋喃与三烷基硼酸盐的反应研究. 有机化学, 1991, 11: 302  
c. Chen Y, Deng M Z. Stereoselective Formation of (2-Thienyl-substituted Alkenes from 2-Chloromethyl-thioshene and Lithium Trialkynylborates. Heteroatom Chemistry, 1994, 5: 391
- 8 Peter A, Bentley T W, Harrison, C R, Sutrahmanyam C, Lauk R J. The chemistry of organoborates. Part 5. Alkylation of alkynyltrialkylborate salts. J Chem Soc, Perkin Trans I, 1976, 2419
- 9 Li N S, Deng M Z. A Facile pathway to 2-furfurylketones. Chin J Chem, 1993, 11: 261
- 10 a. Deng M Z, Zhang H Q. 钯催化的炔基硼酸锂盐与醋酸烯丙酯的 *E* 式加成反应. 化学学报, 1989, 47: 499  
b. Chen Y, Li N S, Deng M Z. The stereoselective allylation of lithium trialkylalkynylborates by allyl carbonate in the presence of  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . Tetrahedron Lett, 1990, 31: 2405
- 11 a. 陈燕, 邓敏智, 时宁. 二烷基炔基炔基硼酸锂在钯络合物催化下碳酸烯丙酯的反应研究. 科学通报, 1990, 35: 1557  
b. Chen Y, Deng M Z. Studies on the reaction of Dialkylalkenyl-alkynylborate with Allyl Carbonate in the Presence of Palladium Complexes. Chinese Science Bulletin, 1991, 36: 570
- 12 Zou M F, Deng M Z. Synthesis of (*E*)-Alkenyl Iodides via (*E*)-[2'-(Tributyltin)alkenyl]dialkylboranes with Iodines. J Org Chem, 1996, 61: 1857
- 13 Deng M Z, Li N S, Huang Y Z. (*E*)- $\beta,\gamma$ -unsaturated Esters from 9-Alkenyl-9-BBN and Ethyl (Dimethylsulfuranylidene) acetate. J Org Chem, 1992, 57: 4017
- 14 Deng M Z, Li N S, Huang Y Z. (*E*)- $\beta,\gamma$ -unsaturated Esters from (*E*)-[2'-(Tributyltin)alkenyl]dialkylboranes and Ethyl (Dimethylsulfuranylidene) acetate. J Org Chem, 1993, 58: 1949
- 15 Deng M Z, Li N S, Huang Y Z. (*E*)- $\beta,\gamma$ -unsaturated Amides from (*E*)-9-Alkenyl-9-borabicyclo[3,3,1]nonane and *N,N*-dialkenyl (dimethylsulfuranylidene)acetamide. J C S Chem Commun, 1993, 65
- 16 Li N S, Deng M Z, Huang Y Z, Xia W. (*E*)- $\beta,\gamma$ -unsaturated Nitriles from Dimethylsulfurium cyanomethylide and 9-Alkenyl-9-borabicyclo[3,3,1]nonanes. Chin Chem Lett, 1994, 5: 45
- 17 邓敏智, 李南生. 三烷基硼烷与 4-(二甲基硫叶立德) 巴豆酸乙酯的反应研究. 化学学报, 1994, 52: 817
- 18 Brown H C. Boranes in Organic Chemistry. Cornell University Ithaca, 1972, 399

- 19 Li N S, Deng M Z, Huang Y Z. Facile Homologation of *N,N*-dialkenyl- $\alpha$ -bromoacetamide by Trialkylboranes in the presence of Lithium Diisopropylamide. *J Org Chem*, 1993, 58: 6118
- 20 Miyauchi N, Suzuki A. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organoboron compounds. *Chem Rev*, 1995, 95: 2457
- 21 Wang X Z, Deng M Z. Cross-coupling reaction of cyclopropyl boronic acid with bromoarenes. *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, 1996, 2663
- 22 Ma H R, Wang X H, Deng M Z. *Synth Commun*, 1999, in press
- 23 Zhou S M, Yan Y L, Deng M Z. A novel stereocontrolled synthesis of cyclopropyl substituted  $\alpha, \beta$ -unsaturated esters: palladium catalyzed cross-coupling of cyclopropylboronic acids with bromoacrylates. *Synlett*, 1998, 198
- 24 Zhou S M, Deng M Z, Xia L J, Tang M H. Efficient Suzuki-type cross-coupling of enantiomerically pure cyclopropylboronic acids. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37(20): 2845



## 作者简介

**邓敏智** 研究员, 博士生导师, 《有机化学》常务副主编。1964年毕业于西北大学化学系, 1968年在中国科学院上海有机化学研究所研究生毕业后, 留所工作至今。1985年10月~1987年12月以访问学者身份在法国南锡大学 P.Caubere 教授的实验室工作。多年来, 先后从事有机合成、均相催化、金属有机和有机硼的反应研究。目前主要从事的领域是金属有机和有机硼的高立体选择性反应及不对称合成的新反应方法研究。曾在国内外化学杂志上发表论文 70 余篇。

同时获得英、法、德、意等欧共体八个国家的专利一项。与他人合著、合译著作 5 本。

**工作单位:** 中国科学院上海有机化学研究所

**通讯地址:** 上海市枫林路 354 号

**邮政编码:** 200032

**电 话:** 021-64163300-3402