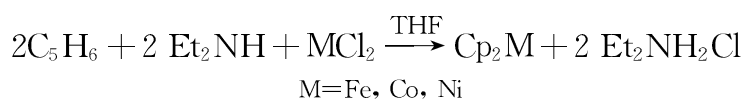
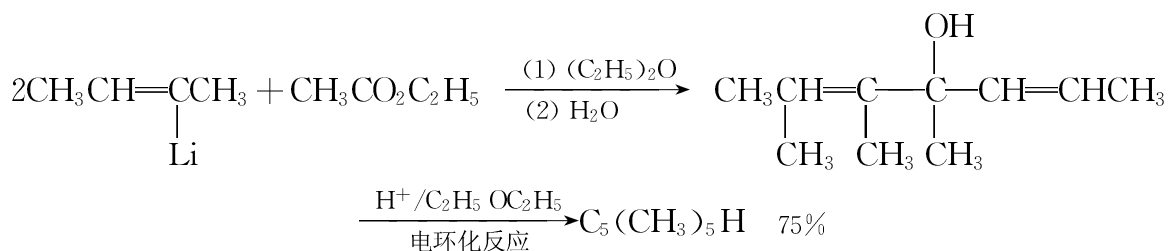


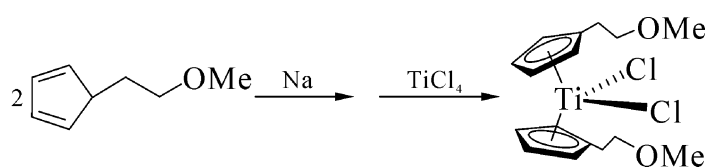
当加入胺类作为缚酸剂时,也可以直接用环戊二烯和金属氯化物反应,合成二茂金属配合物。



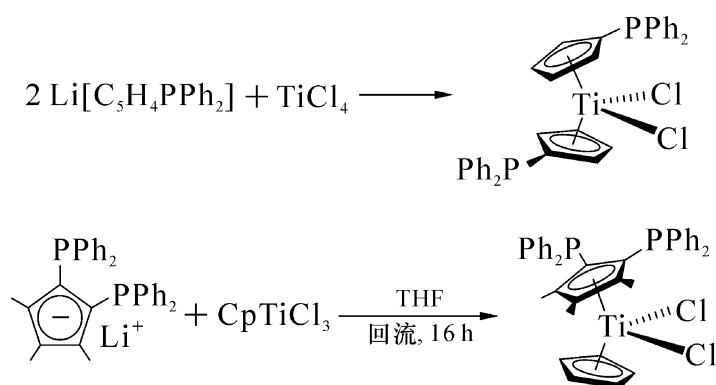
为提高二茂金属配合物在有机溶剂中的溶解度,可使用烷基取代的环戊二烯,最常用的是五甲基环戊二烯,它有商品供应,也可用下面方法大量合成。



茂环上含有其他取代基的茂金属配合物如二氯二甲氧乙基环戊二烯基钛配合物也可用金属钠的方法制备,产率很高^[5]。



侧链上有氨基的二茂金属配合物同样可用此法制备,但侧链上的氨基能与另一分子的中心金属配位,形成分子间的缔合物。茂环上有磷取代基的茂金属配合物是重要的,其中茂铁类手性磷是新发展的手性配体,参阅 10.2.2.5 节。它们用相应环戊二烯基锂与过渡金属盐,如 TiCl_4 、 CpTiCl_3 或 FeCl_2 反应制备^[6]。



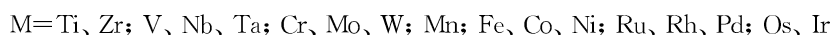
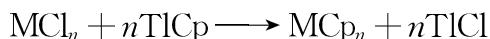
8.1.1.2 用其他非过渡金属有机化合物

用 $\text{Na}^+\text{C}_5\text{H}_5^-$ 对过渡金属盐烃基化的方法简单易行,但是碱金属茂化合物的还原能力也很强,高价过渡金属盐烃基化时,可能得到低价的茂金属配合物。Grignard 试剂、铈试

剂都是著名的烃基化试剂,其还原性能较碱金属有机化合物低,可选用。如用 Grignard 试剂对环戊二烯金属化,得到的 $C_5(CH_3)_5MgCl$ 再对过渡金属盐进行烃基化。



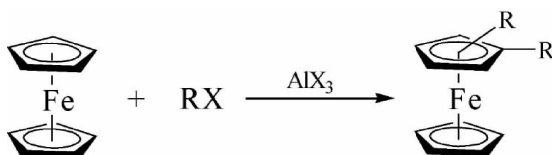
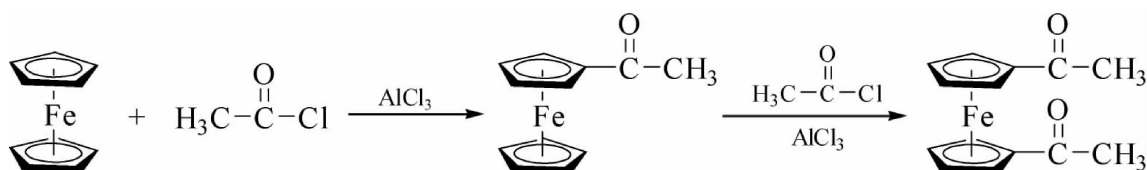
能买到一价的环戊二烯基铈商品,它在空气、水中都很稳定,只是在有机溶剂中的溶解度不大。它与金属卤化物反应也是制备二茂金属的方便方法,参阅 4.3.5 节。



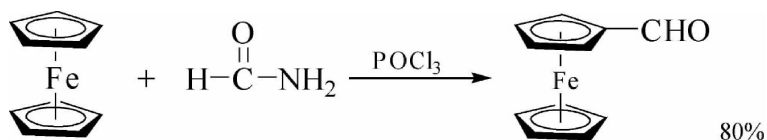
8.1.2 二茂金属衍生物^[7-12]

二茂铁分子中的茂环是典型的非苯芳香环,但比苯环活泼,它能进行一系列的亲电取代反应得到二茂铁金属衍生物,这既是一种制法也是茂铁金属的重要化学性质。

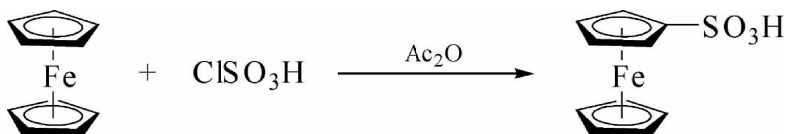
二茂铁可以进行 Friedel-Crafts 反应。在无机酸催化下,用乙酰对二茂铁进行酰化,可得到二茂铁的一酰基衍生物。如用三氯化铝、乙酰氯反应,则两个茂环均被酰化;如是烷基化,则是在同一个环上进行多烷基化。



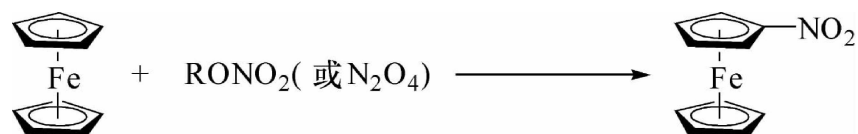
在三氯氧磷催化下,甲酰胺可以对二茂铁进行甲酰基化,得到醛。



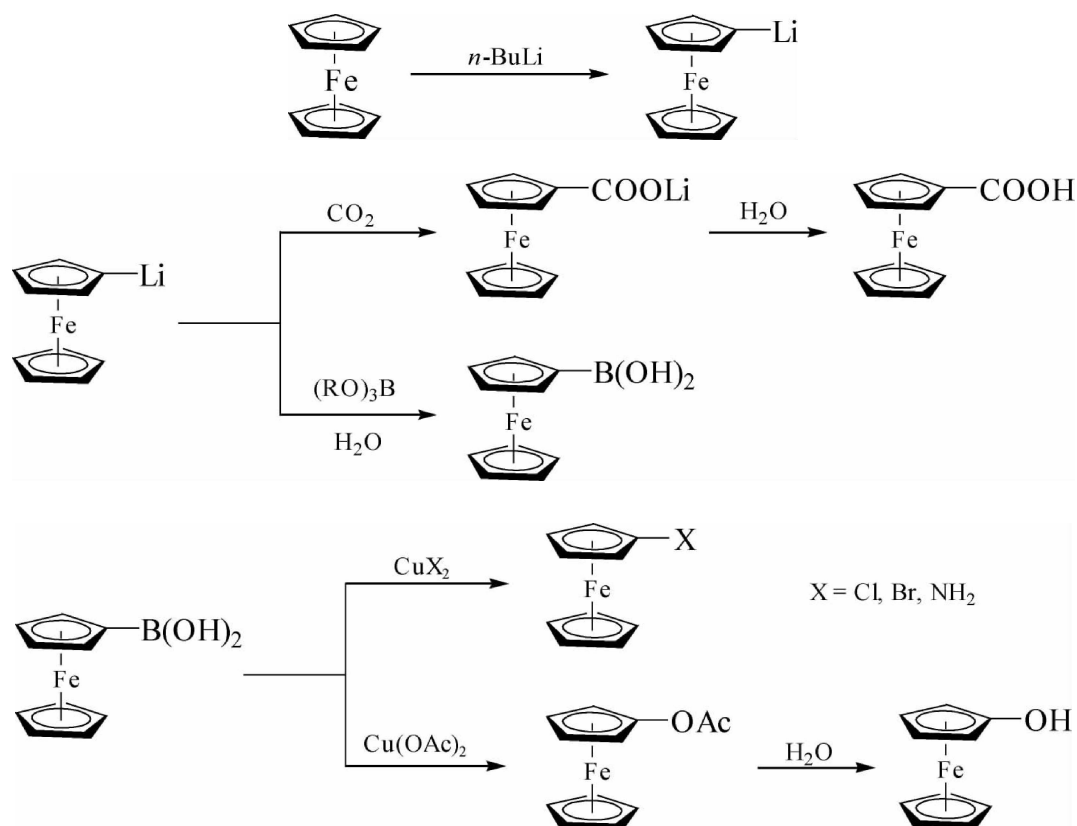
因硫酸的氧化性会使二茂铁分解,故不能直接磺化,但可以在乙酐中用氯磺酸对二茂铁进行磺化。



同样原因,二茂铁也不能直接用硝酸硝化,但可以用 RONO_2 或 N_2O_4 为硝化剂,制备它的硝基衍生物。



其他的二茂铁衍生物可以先将茂环锂化,再按锂有机化合物的化学性质合成其他的二茂铁衍生物,如羧基、羟基、氨基及卤素的衍生物,参阅 4.3.1 节。

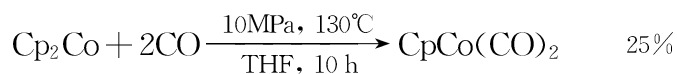


8.1.3 含羰基的单茂金属配合物

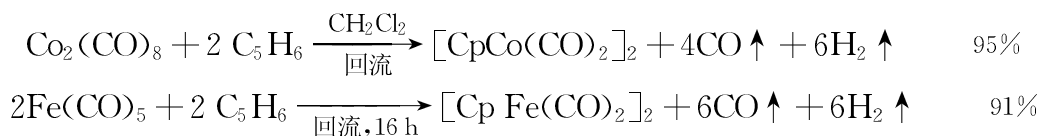
羰基茂金属配合物是单茂金属配合物的代表,分子中只有一个茂环。

8.1.3.1 直接合成法

最直接的合成方法是用茂金属配合物与一氧化碳反应,但产率不高。

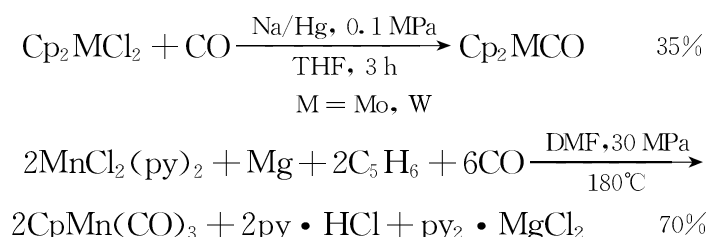


与此相反,如用环戊二烯与过渡金属羰基化合物反应,环戊二烯取代了部分羰基配体而得到茂金属羰基化合物,产率虽高但易二聚。



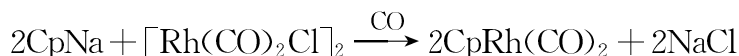
8.1.3.2 还原配位法

在零价金属等还原剂存在下,茂金属配合物与一氧化碳或过渡金属有机配合物、一氧化碳与环戊二烯反应也都可合成茂金属羰基化合物,产率一般。



8.1.3.3 烃基化法

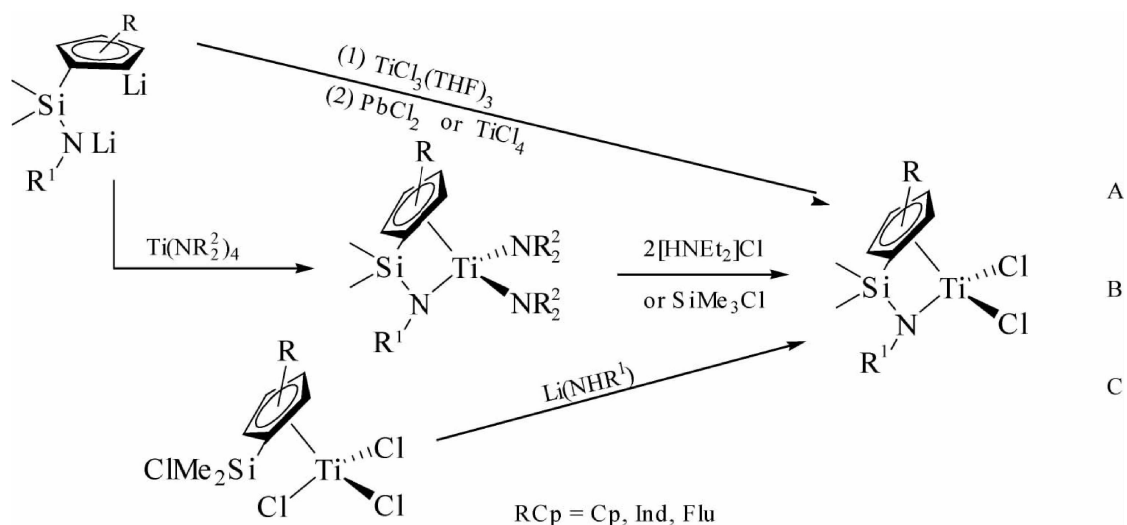
在一氧化碳气氛中,用环戊二烯基钠对过渡金属羰基卤化物进行烃基化,能得到通式为 $[\text{CpM}(\text{CO})_n]_y$ 的羰基茂金属配合物。



8.1.4 含其他配体的茂金属配合物

8.1.4.1 含卤素等杂原子的单茂金属配合物

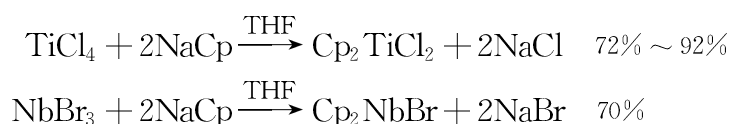
这类单茂金属配合物也是重要的,它分子中只有一个茂环,侧链上的杂原子参加配位,形成一个新的螯合环。含各种杂原子的单茂金属配合物已有报道。



上面式子中 A 是在 THF 中,用 $\text{Li}_2[(\eta^5 - \text{RCp})\text{SiMe}_2\text{NR}^1]$ 对钛盐,如 TiCl_3 或 TiCl_4 烃化。B 是用 $\text{Li}_2[(\eta^5 - \text{RCp})\text{SiMe}_2\text{NR}^1]$ 对钛配合物,如 $\text{Ti}(\text{NR}_2)_4$ 烃化,高产率的得到二胺衍生物。但是,在用 $\text{HNEt}_2 \cdot \text{HCl}$ 或 HCl 处理时,得到二氯和二胺的混合物。改用 Lewis 酸或 Me_3SiCl 则可解决这一问题。C 是 LiNHR^1 先对 $(\eta^5 - \text{RCp})(\text{SiMe}_2\text{Cl})\text{TiCl}_3$ 配合物中 $\text{Si}-\text{Cl}$ 进行亲核取代反应,生成氨基与钛配位中间物再脱去一分子 HCl 。

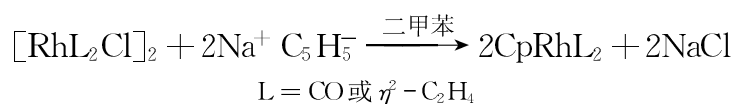
8.1.4.2 含卤素的二茂金属配合物

当 $\text{Na}^+\text{C}_5\text{H}_5^-$ 与过渡金属卤化物反应时,如 $\text{Na}^+\text{C}_5\text{H}_5^-$ 用量不足,可得到含卤素的茂金属,这是合成含卤素茂金属的通用方法。这类化合物很重要,既是金属有机高聚物的单体,也是聚烯烃的主催化剂,参阅 8.5.2 节和 9.4.1 节。



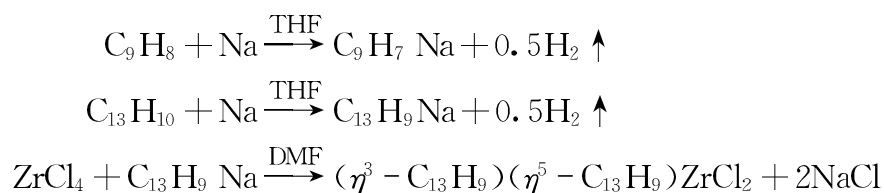
8.1.4.3 含其他配体的二茂金属配合物

如果过渡金属卤化物分子中还有其他配体,在与 $\text{Na}^+\text{C}_5\text{H}_5^-$ 反应时通常是卤素被环戊二烯基置换,得到含这些配体的二茂金属。



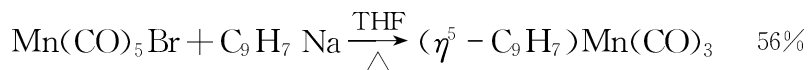
8.1.5 类茂金属配合物

由于 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{MAO}$ 体系已成为新一代聚乙烯工业催化剂,各种 Ti、Zr、Hf 的茂金属及类茂金属配合物相继被合成。较重要的类茂配体有茚、茛、吡咯等。茚和茛是属苯并环戊二烯型分子,它们与金属钠反应与环戊二烯相似,产物与 Ti、Zr、Hf 氯化物的反应也无特别之处。

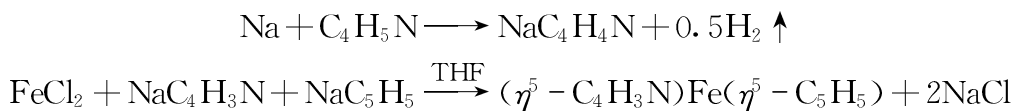


但是,茛可以单齿、三齿和五齿与金属配位,而且以三齿配位更常见,这与苯环的稳定作用有关。在催化过程中 $\eta^3 - \text{C}_{13}\text{H}_9$ 与 $\eta^5 - \text{C}_{13}\text{H}_9$ 两种配位形式相互转变为底物提供配位边,这是它作催化剂的长处。

用同样的方法也可合成含羰基配体的茚或茱金属配合物。



吡咯与金属钠反应也能生成 $\text{NaC}_4\text{H}_3\text{N}$, 它与过渡金属卤化物反应形成 η^5 配位的过渡金属有机配合物。



8.1.6 茂金属离子

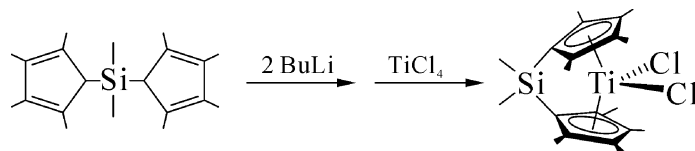
通常, 将中性的茂金属配合物进行化学氧化即可得到茂金属阳离子。



用化学方法也可以制备茂金属阴离子, 不过, 这方面的报道很少。

8.1.7 桥联茂金属配合物

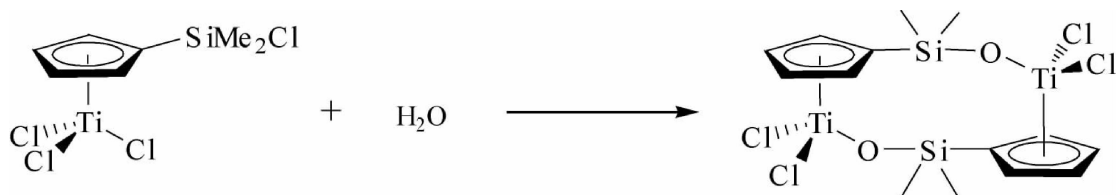
通常, 先用丁基锂对桥联环戊二烯衍生物进行金属化, 然后再与 TiCl_4 反应, 消除二分子 LiCl 而得到桥联茂金属配合物, 硅在这里是成桥原子。



近来, 有大量文章报道含各种不同成桥原子的茂金属配合物, 它们是活性更高的聚乙烯主催化剂。

8.1.8 双茂金属配合物

这里指的是通过不同的成桥原子将两个茂金属联系起来的分子。如硅氧桥联接的双茂金属配合物是通过水解而得到的。

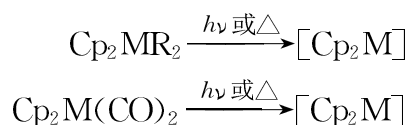


8.1.9 低价茂金属配合物

低价茂金属配合物可由相应的高价茂金属配合物来制备。它们是不稳定的,通常得到的是它们的缔合物。

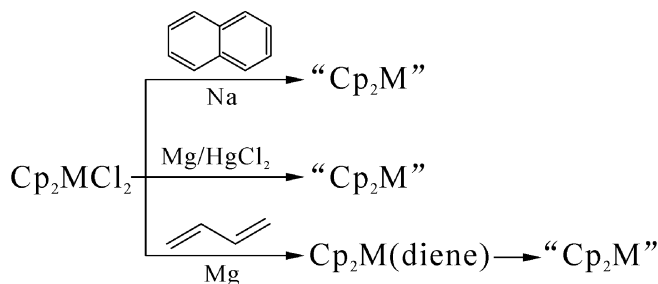
8.1.9.1 加热光照法

高价茂金属配合物在加热、光照下发生还原消除或分解反应,生成不稳的低价茂金属配合物^[13]。

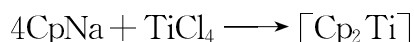


8.1.9.2 化学还原法

用碱金属或碱土金属还原高价茂金属氯化物也是制备低价茂金属配合物的有效方法^[14]。



其实 $\text{Na}^+\text{C}_5\text{H}_5^-$ 的还原能力也很强,用过量的 $\text{Na}^+\text{C}_5\text{H}_5^-$ 与高价过渡金属盐反应,也可得到低价茂金属配合物。



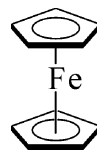
8.2 茂金属配合物的结构^[15,16]

有关茂金属配合物结构的量子化学解释,参阅 3.4.2 节。

8.2.1 二茂铁结构

二茂铁是典型的茂金属配合物。1979 年 Seiler 和 Dunitz 用 X 射线单晶分析证明,二茂铁分子中环戊二烯 C—C 键长都是 138.9 pm,很接近未配位苯的 C—C 键长 139.5 pm。

Fe—C 距离完全相等,为 206.4 pm。中子衍射单晶分析证明,环上的氢都稍微倾向铁,有利于铁的原子轨道与环的 $p\pi$ 轨道交盖。由此,他们提出环戊二烯环的 π 轨道与铁原子的 d 轨道形成了共价键。两个茂环平面互相平行,但取重叠式构象。而十甲基二茂铁分子为了减少甲基空间排斥而取交叉式构象,甲基也向相反方向倾斜。虽然二茂铁和十甲基二茂铁构型有一定差别,但它们各自的 Fe—C 键之间和 C—C 键之间键长是相等的。



8.2.2 与铁同周期的茂金属配合物

与铁同周期的,以从 V 到 Ni 六个茂金属配合物为例。通常,同一周期元素的原子半径随原子序数增加而减少,按理茂金属的 M—C 键键长也应有此规律。表 8-2 给出了它们的 M—C 的键长。

表 8-2 同周期茂金属配合物 M—C 键长

Cp_2M	键长(M—C)/pm	Cp_2M	键长(M—C)/pm
V	228.0	Fe	206.4
Cr	216.9	Co	211.9
Mn	211.2	Ni	219.6

从表 8-2 中的数据看出,从 V 到 Fe,键长是在缩小,但从 Fe 到 Ni 不是继续缩小而是增长。也就是说,二茂铁的 Fe—C 键长是同周期茂金属配合物中最短的,这意味着二茂铁的 Fe—C 最强,这与它的稳定性是一致的。这一周期茂金属配合物的 EAN 如表 8-3 所示。

表 8-3 同周期茂金属配合物的 EAN

Cp_2M	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni
EAN	15	16	17	18	19	20

很明显只有二茂铁符合有效原子序数规则,它是稳定的。按照这一观点,就不难理解为什么二茂钴阳离子 M—C 键长比二茂钴的短 60 pm;二茂铁正离子 M—C 键长比二茂铁的长 60 pm 了。表 8-4 是同周期茂金属配合物 M—C 键的平均离解能。

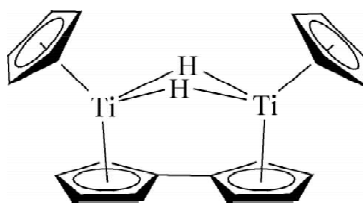
表 8-4 同周期茂金属配合物 M—C 键的平均离解能

茂金属配合物	价电子结构	未成对电子数	$D(M^{2+}-C)$ /(kJ·mol ⁻¹)	茂金属配合物	价电子结构	未成对电子数	$D(M^{2+}-C)$ /(kJ·mol ⁻¹)
Cp_2V	$3d^34s^2$	3	1 222.6	Cp_2Fe	$3d^64s^2$	0	1 473.8
Cp_2Cr	$3d^54s$	2	1 331.4	Cp_2Co	$3d^74s^2$	1	1 398.4
Cp_2Mn	$3d^54s^2$	1	—	Cp_2Ni	$3d^84s^2$	2	1 318.8

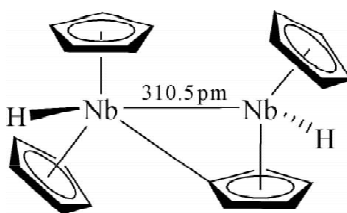
从表 8-4 可见二茂铁的平均离解能最高。

8.2.3 低价二茂金属配合物

二茂钛 $[\text{Cp}_2\text{Ti}]$ 的 EAN 为 14, 它不能稳定存在。为此, 两个茂钛分子环上的氢转移到金属上, 并通过氢桥缔合生成 EAN 为 16 的富瓦烯(fulvalene)——双氢桥配合物。

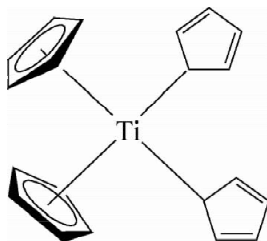


二茂铌、钽也类似, 为了满足 EAN 为 18, 不仅茂环上的氢转移到金属上, 甚至环上的碳还与金属键合, 生成桥键而缔合。



8.2.4 四茂钛化合物

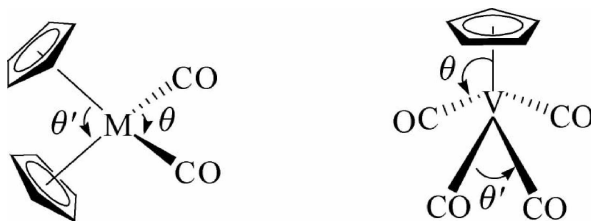
按 EAN 规则, 四茂钛中钛不可能都与四个 $\eta^5\text{-Cp}$ 配位。实际上, 它是 $\eta^5\text{-Cp}_2\text{Ti}-\eta^1\text{-Cp}_2$, 即有两个 $\text{Ti}-\text{C}$ σ 键和两个 $\eta^5\pi$ 键, 具有四面体结构。 $\eta^1\text{-Cp}$ 配位的环戊二烯虽未形成离域 π 键, 但五个碳原子基本是共平面的。



锆的原子半径比钛的大, 所以四茂锆是由一个 $\eta^5\text{-Cp}$ 键和三个 $\eta^1\text{-Cp}$ 键($\eta^5\text{-CpZr}-\eta^1\text{-Cp}_3$)。实际上, 茂环上的 π 电子并未全参加成键。

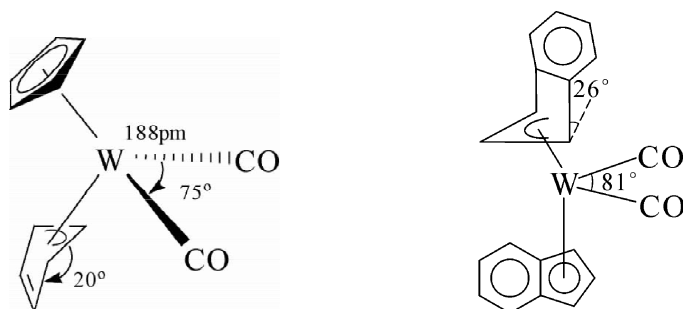
8.2.5 茂金属羰基化合物

二茂二羰基合钛基本上是四面体结构, $\theta=89^\circ$, $\theta'=140^\circ$, 二茂二羰基锆和铪与其类似。



$\text{Cp}_2\text{V}(\text{CO})_2$ 的结构像一只四腿板凳, $\theta = 120^\circ$, $\theta' = 75^\circ$ 。

$\text{Cp}_2\text{W}(\text{CO})_2$ 的 X 射线单晶分析证明, 两个茂环的配位状况是不同的。其中一个是正常的, 具有平面结构, $\text{W}-\text{C}$ 平均键长为 237 pm。另一个只有三个碳原子参加成键, 具有椅式构象, 三个 $\text{W}-\text{C}$ 键中的两个键长为 240 pm, 另一个为 282 pm。未参加成键的两个碳的 $\text{C}-\text{C}$ 键长为 135 pm, 与正常双键相近, W 与 CO 的键长为 188 pm, $\text{CO}-\text{W}-\text{CO}$ 的夹角为 75° 。这样 EAN 为 18, 才是稳定的结构。



茚用五元环与金属配位, 它可以有单齿、三齿和五齿之分, 其中三齿配位的情况更多, 这与苯环有关。为了遵守 EAN 规则, 两个茚的五元环, 一个是五齿配位, 另一个是三齿配位, 这就不难理解茚过渡金属配合物中存在 $\eta^5-\eta^3$ 的互相转变。

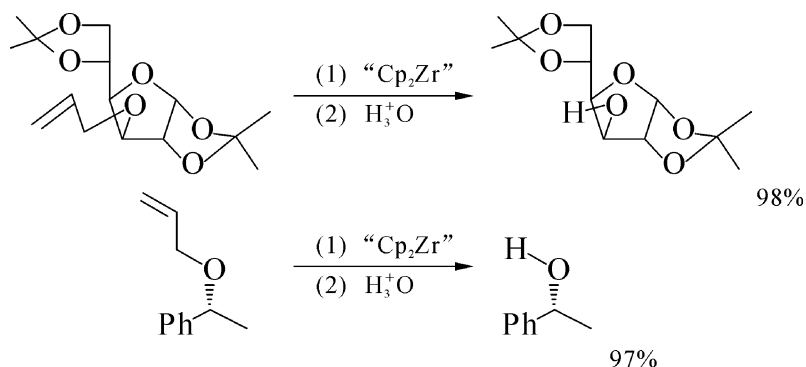
8.3 茂金属配合物的催化作用

8.3.1 催化烯烃聚合

20 世纪 70 年代末, Kaminsky 发现 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{MAO}$ (甲基铝氧烷) 具有催化烯烃聚合的优良性能^[17]。随后各国学者做了大量工作^[18,19], 使它成为著名的新一代烯烃聚合催化剂, 详细内容参阅 9.4.1 节。

8.3.2 茂金属配合物催化脱烯丙基

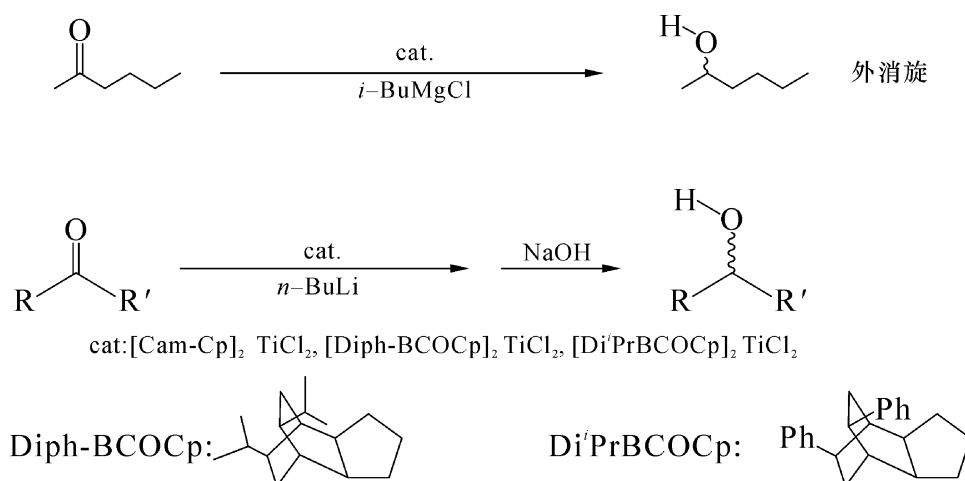
在有机合成中,烯丙基化是用来保护羟基、氨基等。Ito^[20]等发现茂锆可在温和条件下脱除烯丙基,当同时存在烯丙基化了的氨基、羟基时,选择性地先脱除羟基上的。



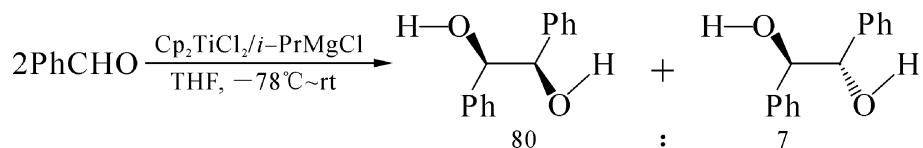
8.3.3 茂金属配合物催化羰基化合物的反应

8.3.3.1 羰基还原反应

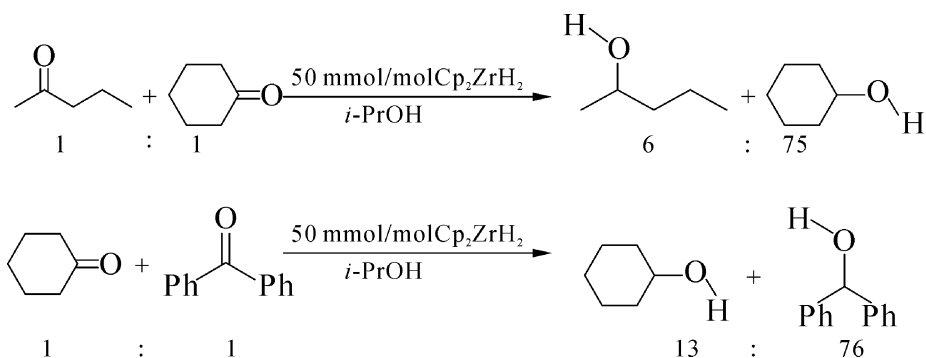
通常,Grignard 试剂与羰基化合物发生亲核加成反应。当羰基受到巨大的空间阻碍时,亲核加成很难发生,它可对羰基进行还原,参阅 4.2.1.1 节。但在茂环上带有大位阻基团的茂钛配合物催化下,*i*-BuMgCl 也可将己酮-2 的碳-氧双键还原,生成己醇-2^[21],虽然使用了手性茂金属配合物作催化剂,还是得到外消旋产物。同样这类催化剂还可催化 *n*-BuLi 对酮类的还原,也是得到外消旋醇。



Cp₂TiCl₂/*i*-PrMgCl 可催化芳香醛或 α,β -不饱和醛发生还原偶联反应,高选择性地得到二醇^[22]。



Meerwein-Ponndorf-Verley 反应是用异丙醇铝/异丙醇选择性地将羰基还原成羟基。Ishii 发现, Cp_2ZrH_2 可代替异丙醇铝催化异丙醇对羰基还原。

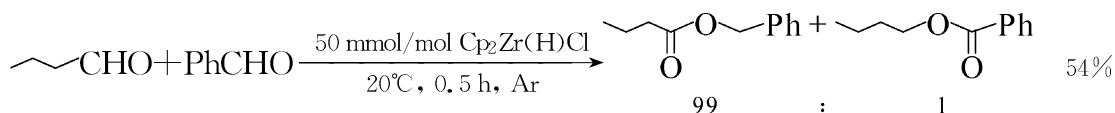
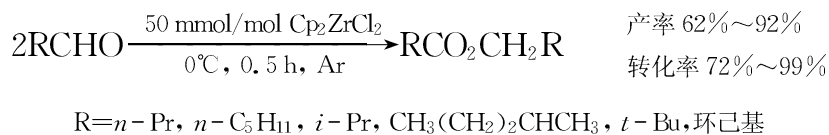


用 Cp_2ZrH_2 作催化剂的优点是: 催化剂可循环使用, 适合底物和产物中含有对酸敏感的基团; 还可催化逆反应, 如将 α, β -不饱和醇几乎定量地氧化成相应的醛。

8.3.3.2 Cannizzaro 反应

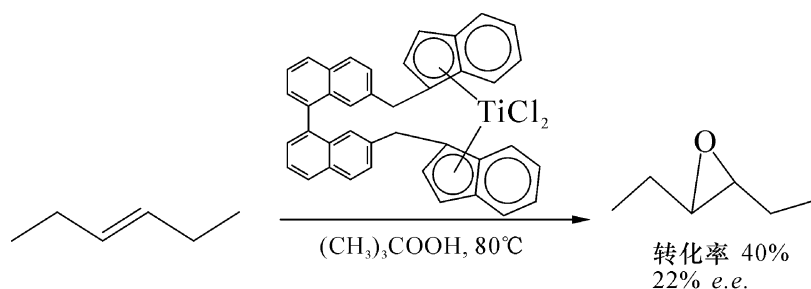
无 α -氢的醛在浓碱条件下可发生 Cannizzaro 反应, 生成相应的羧酸和醇。Morita 发现^[23], Cp_2ZrH_2 、 Cp_2ZrHCl 可催化这个反应, 并得到酯。含 α -氢的醛也能发生此反应, 且活性更高。这正好补充了 Cannizzaro 反应必须用无 α -氢的醛作底物的不足。

两种不同醛之间的交叉 Cannizzaro 反应也是可进行的。当两种醛的结构相近时, 得到三种产物的混合物; 如选择脂肪和芳香两种醛, 则主要得到脂肪酸芳甲基酯。

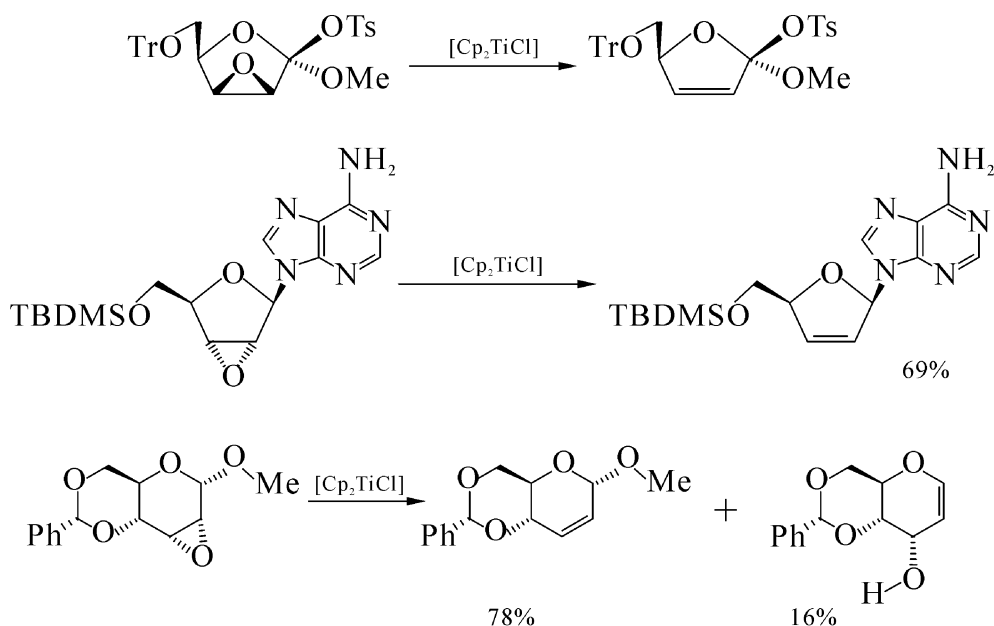


8.3.4 催化烯烃环氧化及脱氧反应

二茂二氯钛衍生物可催化过氧化物对烯烃环氧化, 但转化率并不高。



三价茂钛是很好的环氧化合物脱氧剂,使环氧化合物变成烯烃,这在糖化学研究中是很有用的^[24]。



8.4 茂金属配合物在有机合成中的应用

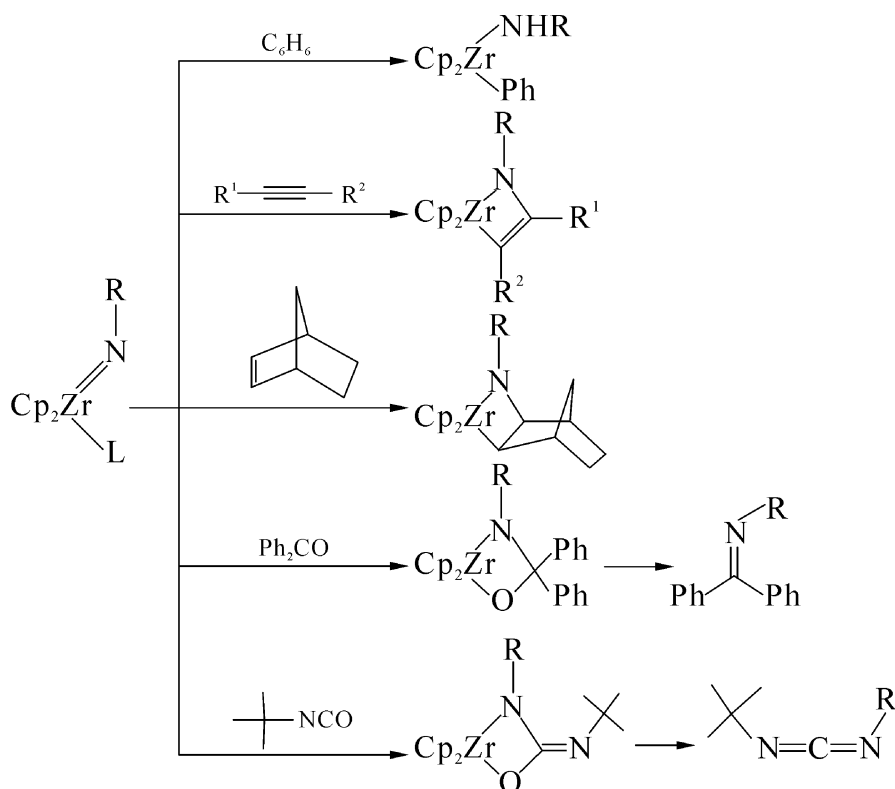
8.4.1 茂金属氮卡宾配合物

二茂二甲基金属配合物是重要的有机合成试剂,称 Tebbe - Petasis 试剂,参阅 7.4.3 节。

Cp₂ZrMe₂ 与 RNH₂ 反应,脱去两分子甲烷,生成氮卡宾 Cp₂Zr=NR,其化学性质非常活泼,加入碱性配位体可提高它的稳定性。

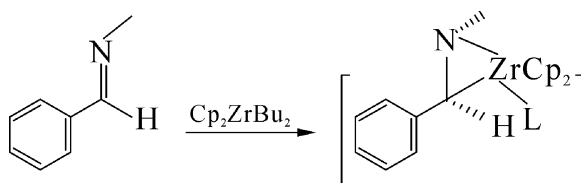


Cp₂Zr=NR(L)能与苯发生加成反应,环上的一个氢原子加到氮原子上,苯基与锆原子相连。与碳-碳、碳-氧重键的加成反应,生成包括锆原子在内的四元氮杂环化合物。

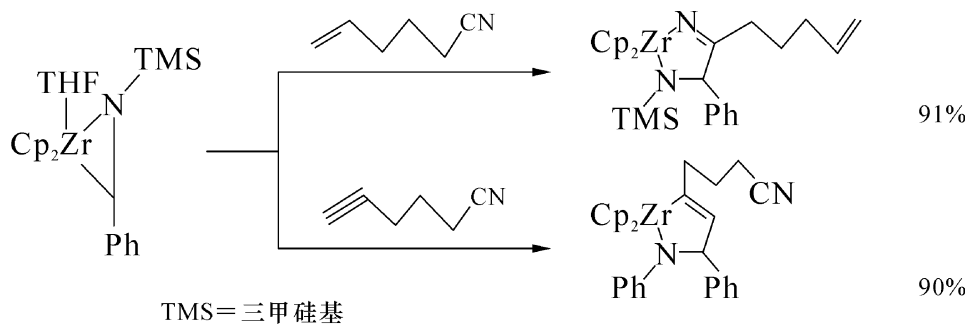


8.4.2 低价茂金属与亚胺的加成物

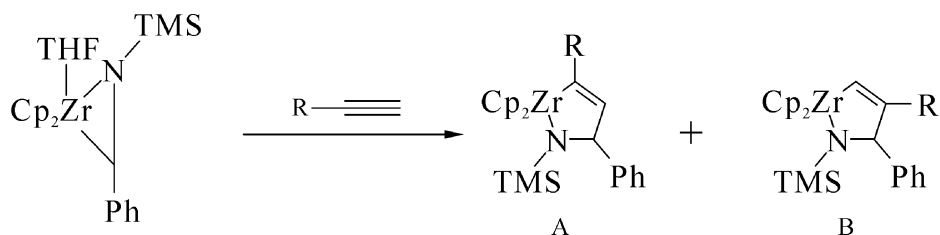
亚胺含有一个极性不饱和键,它能与茂金属配合物发生氧化加成反应,生成包括金属在内的氮杂环化合物(式中含一个碱性配位体),它也是一个活性中间体^[25]。



它在与非共轭烯腈反应时,氰基参加了反应;与非共轭端炔腈反应时,则是炔基参加反应,说明在这个反应中不饱和键的活性是:炔>腈>烯^[26]。反应产物是包括金属在内的五元氮杂环,产率很高。

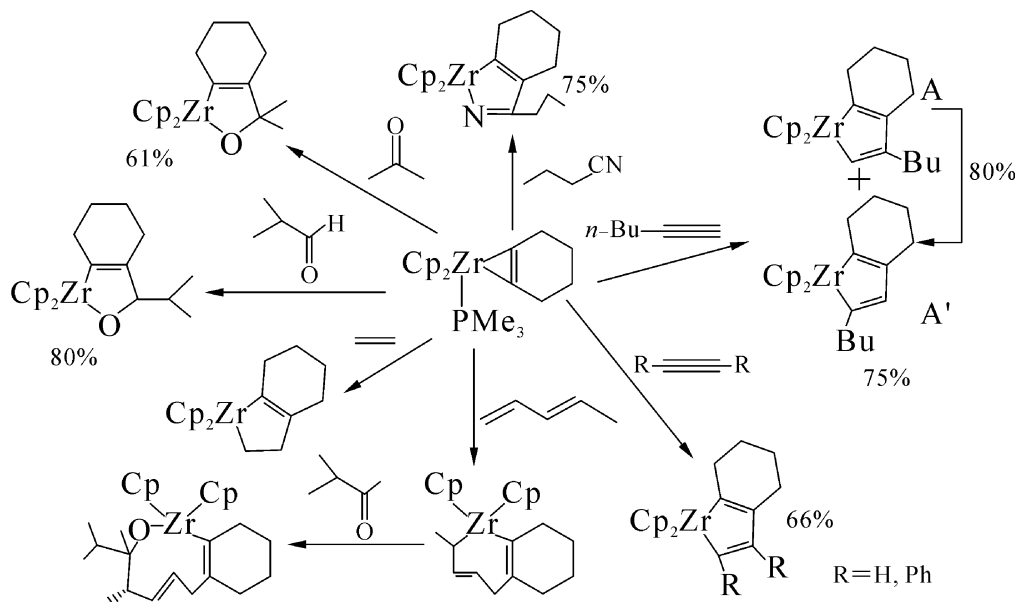


与端炔烃反应生成包括金属在内的两种五元氮杂环化合物：



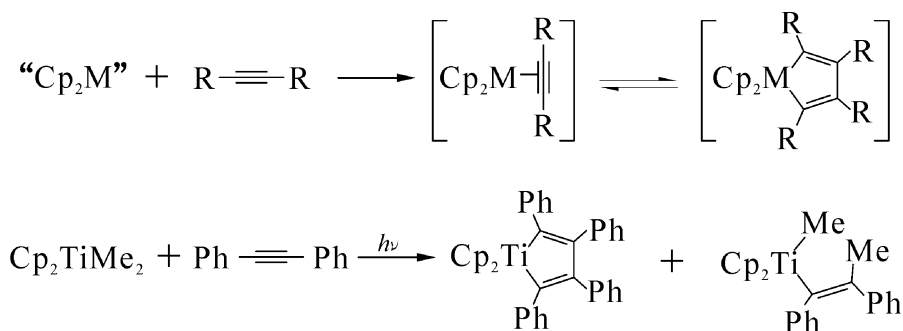
8.4.3 低价茂金属环己烯配合物的反应

二茂二甲基锆加热,生成 Tebbe - Petasis 试剂,参阅 7.4.3 节。在三甲基膦存在下,二茂甲基环己烯锆加热生成含锆的环丙烯配合物,这是一个活泼的中间体,能与端或内炔烃、烯烃反应生成含锆五元杂环化合物;与共轭二烯烃生成七元锆杂环;与醛、酮、腈的重键反应生成含氧(或氮)-锆的杂环化合物^[27]。

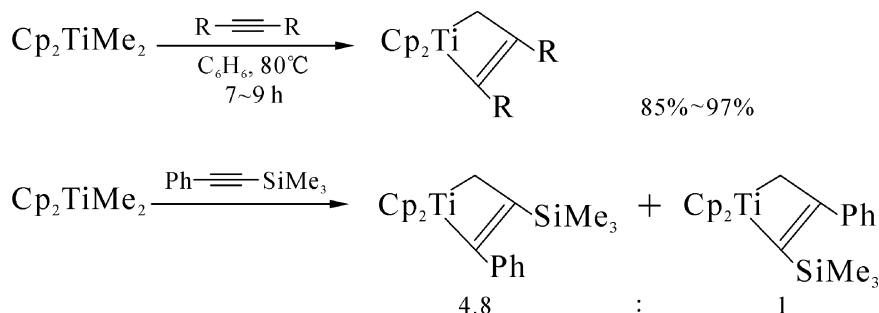


8.4.4 低价茂金属配合物与炔烃的反应

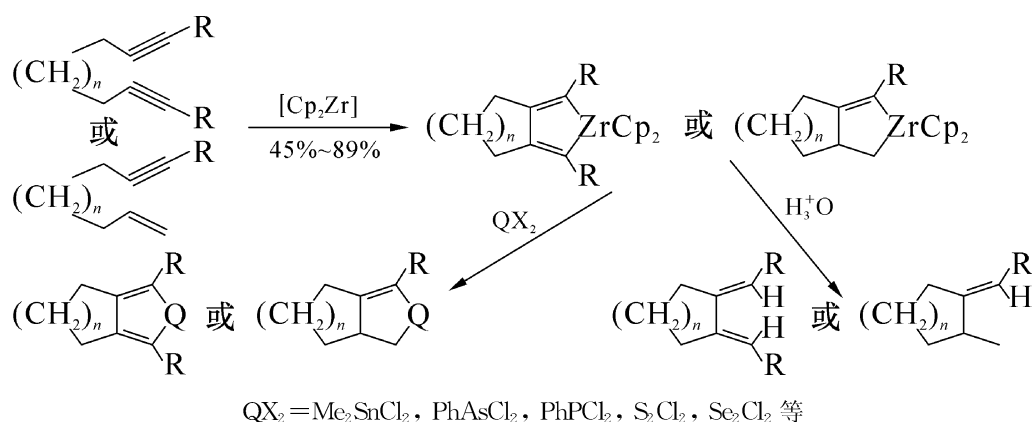
在光照下内炔烃与低价茂金属生成炔烃配合物,继续反应生成含金属的五元杂环^[28-31]。



在内炔存在下,二茂二甲基钛加热生成类似 Tebbe - Petasis 试剂的四元环化合物。

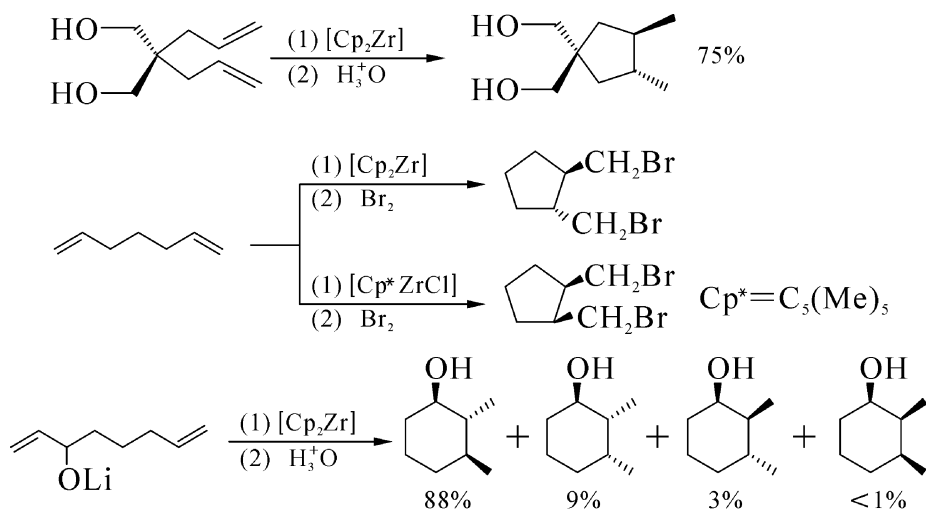


$[\text{Cp}_2\text{M}]$ 与二炔反应生成含金属的杂环化合物,它也是一个活性中间物,用来合成含金属或不含金属的环状化合物^[32]。



8.4.5 低价茂金属配合物参与二烯的闭环反应

$[\text{Cp}_2\text{Zr}]$ 与末端二烯烃反应是合成脂环化合物的一个方法,具有较好的立体选择性^[33]。在溴存在下,还可得到侧链溴代的五元脂环化合物。



Cp_2ZrCl_2 可被 BuMgX 烷基化,还原消除得到 $[\text{Cp}_2\text{Zr}]$ 并使二烯烃闭环, MgX 进入脂环化合物的单边或双边侧链,经过水解或氧化后分别得到甲基或羟甲基取代的脂环产物。

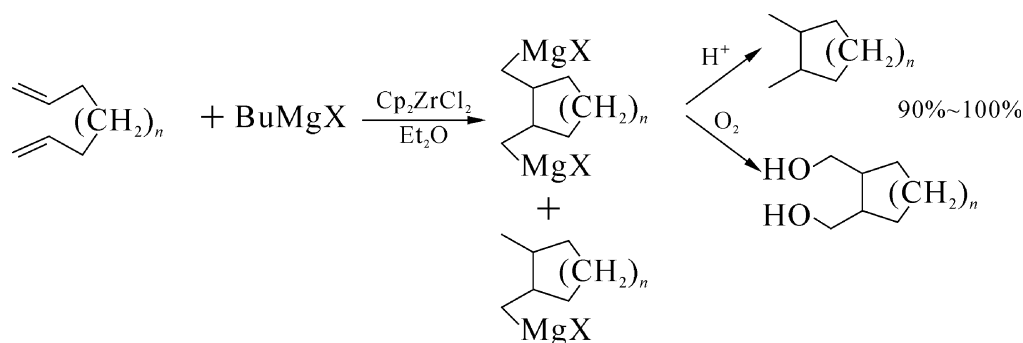


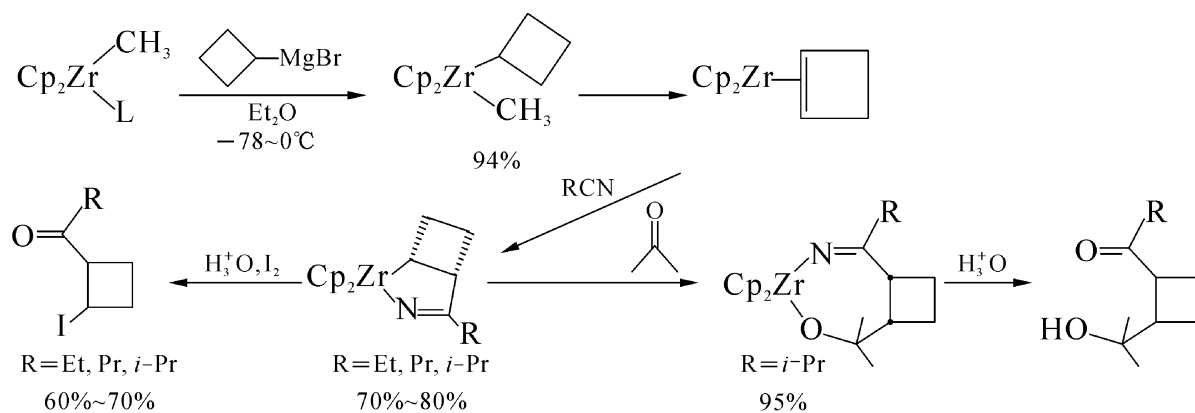
表 8-4 给出了反应条件对产率及单、双镁化物比例的影响。

表 8-4 反应条件对产率及单、双镁化物比例的影响

序号	二 烯 烃	溶 剂	Grignard 试剂	产率/%	单 : 双
1	1,7-辛二烯	Et_2O	Bu_2Mg	96	7 : 93
2	1,7-辛二烯	Et_2O	$BuMgCl$	89	11 : 89
3	1,6-庚二烯	Et_2O	Bu_2Mg	85	6 : 94
4	9,9-二烷基苄	Et_2O	Bu_2Mg	95	9 : 91
5	9,9-二烷基苄	THF	Bu_2Mg	60	55 : 45
6	9,9-二烷基苄	Et_2O	$BuMgCl$	90	19 : 81
7	9,9-二烷基苄	THF	$BuMgCl$	58	68 : 32
8	9,9-二烷基苄	Et_2O	$BuMgBr$	86	54 : 46
9	9,9-二烷基苄	THF	$BuMgBr$	56	60 : 40

8.4.6 低价茂金属配合物参与合成四元环衍生物的反应

一般四元环有机化合物不稳定,在低价茂金属配合物的参与下,可合成一些四元环的衍生物^[34]。



8.5 茂金属高分子^[35]

1955 年 Arimoto 和 Haven 报道了乙烯基二茂铁能发生自由基聚合,它与苯乙烯,2-氯-丁二烯,甲基丙烯酸甲酯等也能发生共聚合。现已将 40 种以上的金属引入到高分子主链或侧链上。

金属有机聚合物具有较高的介电常数,良好的耐热性,独特的流变性,抗氧化性及对大部分化学试剂的稳定性。然而,金属有机聚合物研究还很不成熟,还有许多问题需要解决。如许多单体对空气敏感,聚合物在有机溶剂中溶解度差,价格昂贵等。由于宇航、深潜等都需要质量轻、强度高、耐热、导电或绝缘的新材料以及含过渡金属,如茂锆结构的金属有机高分子作为聚烯烃催化剂等,都成为研究金属有机高分子的巨大推动力。

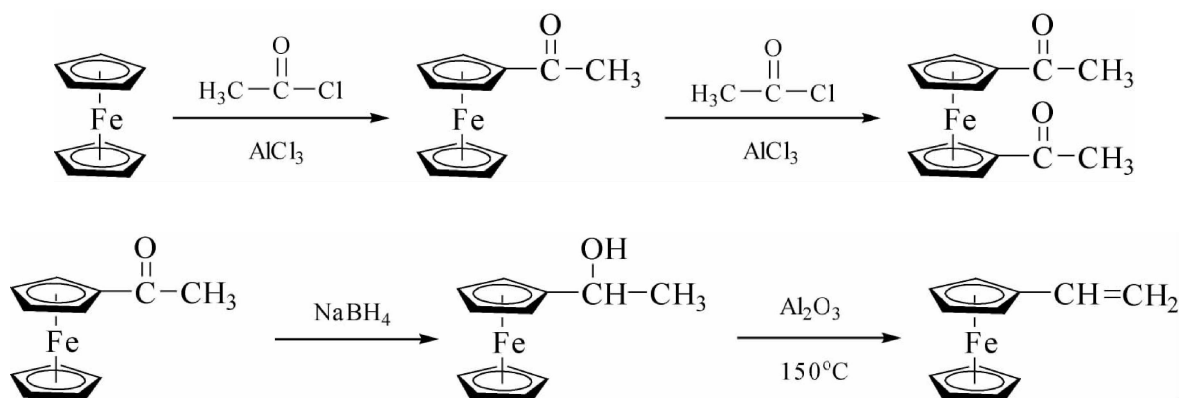
金属有机高聚物种类很多,本章仅介绍以茂金属配合物为单体的高聚物。

8.5.1 用于加成聚合的茂金属单体

8.5.1.1 乙烯基二茂铁(VF)与二乙烯基二茂铁(DVF)

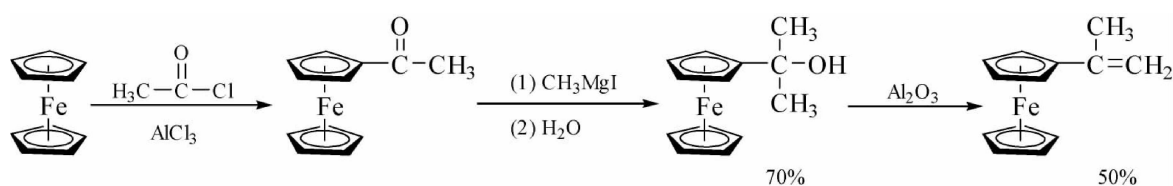
在无机酸催化下二茂铁可以酰基化,得到一酰基衍生物,在强 Lewis 酸催化下则生成二酰基化产物,随后还原、脱水,得到乙烯基二茂铁。

乙烯基二茂铁是橙黄色、对空气尚稳定的结晶,熔点为 55℃,易溶于芳烃溶剂。由于二茂铁分子中茂环的芳香性,乙烯基二茂铁与苯乙烯的结构类似,但乙烯双键上的电子云密度更高。



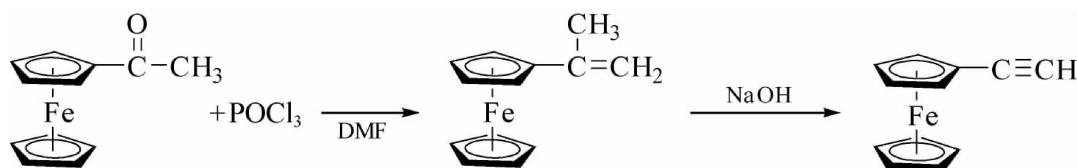
8.5.1.2 异丙烯基二茂金属

用乙酰基二茂铁与 CH_3MgI 反应,水解、脱水得到异丙烯基二茂铁。



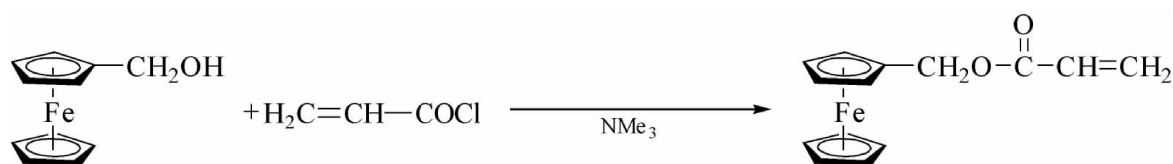
8.5.1.3 乙炔基二茂化合物

乙酰基二茂铁与三氯氧磷反应,接着脱除氯化氢,得到乙炔基二茂铁。



8.5.1.4 二茂铁单丙烯酸酯类

按 8.1.2 节方法可得到含侧链羟基的茂金属,它们与丙烯酰氯反应就可得到二茂铁单丙烯酸酯类。

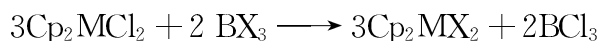


8.5.2 用于缩聚的茂金属单体

含有两个以上官能团的茂金属配合物就可作为缩聚单体。

8.5.2.1 含有两个活泼卤原子的茂金属

MX_4 部分烃基化是合成 Cp_2MX_2 类配合物的典型方法,参阅 8.1.1 节。用这类配合物为原料可以得到含不同卤素的衍生物。



8.5.2.2 官能团化的茂金属衍生物

二茂铁的茂环上可以进行许多化学反应,由此可以得到官能团化的二茂铁,如含羟基、羧基的衍生物等,参阅 8.1.2 节。

8.5.3 金属有机化合物的聚合反应

金属有机化合物单体的聚合反应并不特殊,也包括自由基聚合、阴离子聚合、阳离子聚合、缩聚等,故不再详述。

8.6 茂金属超分子化合物^[36]

1978 年 Lehn 提出“超分子化学”概念,它被定义为通过分子间力而自组装成化合物的化学。其实,金属有机化学中存在许多超分子化合物,如在 4.2.5 节中,曾介绍过金属有机化合物分子的缔合现象,也可认为是超分子化合物。除此之外,超分子化学还涉及配合物、生物分子及新材料等领域。这里,以茂金属超分子化合物为例说明超分子化学与金属有机化学的关系。

在进行分子自组装形成超分子化合物时,分子接受者称为主体,与之相对者称为客体。

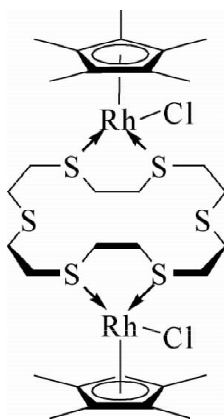
8.6.1 金属有机超分子化合物中分子间作用力的类型

一般认为,金属有机超分子化合物中存在下列几种分子间作用力:

- (1) Lewis 酸-碱。
- (2) 副键(the secondary bond) 副键是原子间距离比共价单键长,比范德瓦尔斯半径之和短的一种化学键。它是一种存在于分子内或分子间较弱的相互作用,但足够分子的自组装^[37]。
- (3) 氢键。
- (4) 正负离子。
- (5) π 键。

8.6.2 通过 Lewis 酸-碱作用形成的金属有机超分子化合物

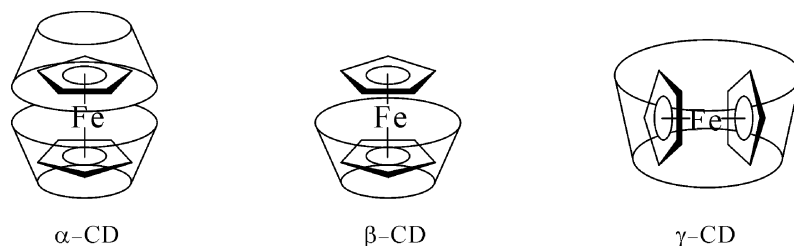
冠醚等大环分子的杂原子可以提供电子与茂金属配位形成稳定的金属有机超分子化合物。由 18-冠硫醚-6 与两分子五甲基茂氯合铑配位形成茂金属超分子。从超分子化学角度看,就是三个分子通过 Lewis 酸-碱作用而自组装成超分子化合物。



8.6.3 通过副键形成金属有机超分子化合物

在超分子化学中,环糊精(CD)称穴位配体。环糊精的空穴适合含茂基、苯基的金属有

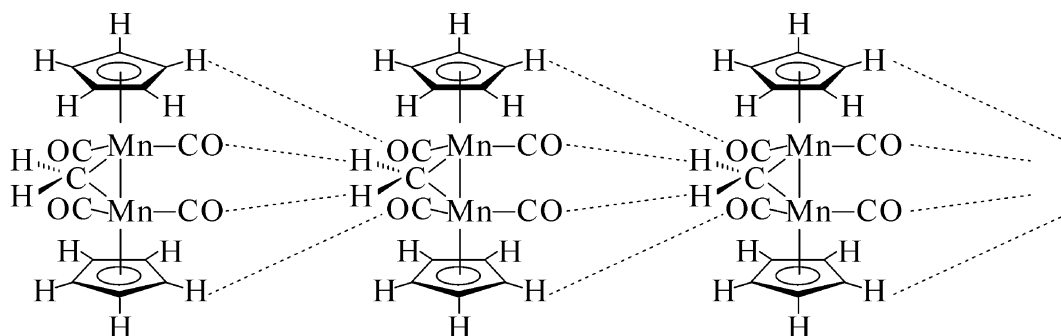
机配合物进行自组装。所以,许多茂金属和半茂金属可以作为客体,通过范德瓦尔斯力进入环糊精的空穴并与之自组装成超分子化合物。这些超分子在生物化学中认为是酶的模型。



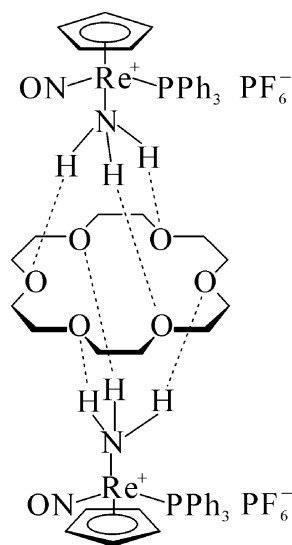
由于环糊精环的大小不同,其空穴尺寸也有差别。所以,二茂铁与 α -CD 形成 1 : 2 超分子化合物,即一分子二茂铁与两分子 α -CD 的超分子化合物;与 β -CD 形成垂直型 1 : 1 的超分子化合物;与 γ -CD 形成水平型 1 : 1 的超分子化合物。

8.6.4 通过氢键自组装成超分子

通过氢键自组装成超分子化合物的例子较多。茂金属(μ -CH₂)[CpMn(CO)₂]₂ 分子中存在一个亚甲基桥和配位的羰基,它可通过羰基配体的氧与桥-亚甲基上的氢形成的氢键而自组装成超分子化合物,按传统概念是缔合。

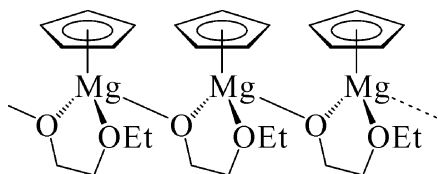


18-冠醚-6 分子中的氧原子与茂铼配合物中氮配体上的氢,通过氢键形成超分子化合物。



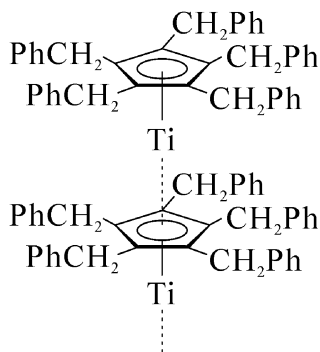
8.6.5 通过正负离子自组装成超分子化合物

由 Cp_2Mg 与 2-乙氧基乙醇反应得到的“茂镁金属配合物”，在脱去一个环戊二烯生成 $\text{Mg}-\text{O}$ 键的同时，一个“茂镁金属配合物”的镁阳离子与另一个“茂镁金属配合物”的氧阴离子通过静电作用，自组装成超分子化合物^[38]。按传统概念是离子反应生成的盐。



8.6.6 通过 π -配位自组装成超分子

五苄基环戊二烯钛通过钛与茂环的 π -配位形成几乎直线型的“叠层”超分子化合物。



参考文献

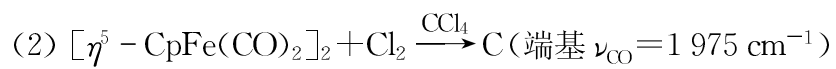
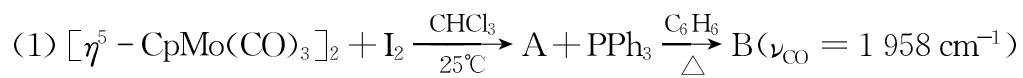
- [1] Kealy T J, Pauson P L. *Nature*, 1951, 168:1039.
- [2] Wilkinson G, Rosenblum M, Whiting M C, et al. *J Am Chem Soc*, 1952, 74:2125.
- [3] Birmingham J M. *Adv Organomet Chem*, 1964, 2:365.
- [4] Wilkinson G. *Org Syn*, 1956, 36:31.
- [5] Huang Q, Qian Y, Li G, et al. *Trans Met Chem*, 1990, 15:483.
- [6] Qian Y L, Huang J L, Bala M D, et al. *Chem Rev*, 2003, 103:2633.
- [7] Mayo D W, Shaw P D, Rausch M. *Chem Ind*, 1957:1388.
- [8] Nesmeyanov A N, Sazonova V A, Drosd V N. *Chem Ber*, 1960, 93:2717.
- [9] Brodherd G D, Osgerby J M, Pauson P L. *J Chem Soc*, 1958:650.
- [10] Rosenblum M. *Chem Ind*, 1957:72.
- [11] Sonoda A, Moritani I. *J Organomet Chem*, 1971, 26:133.
- [12] Rausch M D, Siegel A. *J Organomet Chem*, 1968, 11:317.

- [13] Demerseman B, Dixneuf P H. J Chem Soc Commun, 1981:665.
- [14] Sabade M B, Farona M F. J Organomet Chem, 1986,310:311.
- [15] 洛克哈特 C M. 过渡元素金属有机化学. 史启祯, 高忆慈, 薛舜卿, 等译. 兰州: 兰州大学出版社, 1989.
- [16] Rosenblum M. Chemistry of Iron Group, Metallocene. New York: John Wiley, 1965.
- [17] Sinn H, Kaminsky W. Adv Organomet Chem, 1980,18:99.
- [18] Erker G, Nolte R, Aul R, et al. J Am Chem Soc, 1991,113:7594.
- [19] Coates G W, Waymouth R M. J Am Chem Soc, 1991,113:6270.
- [20] Ito H, Taguchi T, Hanazwa Y. J Org Chem, 1993,58:774.
- [21] Sato F, Jinbo T, Sato M. Tetrahedron Lett, 1980,21:2171.
- [22] Handa Y, Inanaga J. Tetrahedron Lett, 1987,28:5717.
- [23] Morita K, Nishiyama Y, Ishii Y. Organometallics, 1993,12:3748.
- [24] RajanBabu T V, Nugent W A. J Am Chem Soc, 1994,116:986.
- [25] Jensen M, Livinghouse T. J Am Chem Soc, 1989,111:4495.
- [26] Buchwald S L, Watson B T, Wannermaker M W, et al. J Am Chem Soc, 1989, 111:4486.
- [27] Buchwald S L, Lun R T, Dewan J C. J Am Chem Soc, 1986,108:7441.
- [28] Buchwald S L, Watson B T, Huffman J C. J Am Chem Soc, 1987,109:2544.
- [29] Demerseman B, Dixneuf P H. Chem Commun, 1981:665.
- [30] Sonogashira K, Hagihara N. Bull Chem Soc Jpn, 1966,39:1178.
- [31] Atwood J L, Hunter W E, Alt H, et al. J Am Chem Soc, 1976,98:2454.
- [32] Buchwald S L, Watson B T, Lun R T, et al. J Am Chem Soc, 1987,109:7137.
- [33] Nugent W A, Taber D F. J Am Chem Soc, 1989,111:6439.
- [34] Fischer R A, Buchwald S L. Organometallics, 1990,9:871.
- [35] Carraher Jr C E, Sheats J E, Pittman Jr C U. Advances in Organometallic and Inorganic Polymer Science. New York: Marcel Dekker, 1982.
- [36] Ionel H, Frank T E. Superamolecular Organometallic Chemistry. Wiley-VCH, 1999.
- [37] Alcock N W, Countryman R M. J Chem Soc Dalton Trans, 1977:217.
- [38] Nicola O, Mackey D, Morley C P. J Organomet Chem, 1992,426:279.

习题

1. 茂金属配合物的环戊二烯配体既能发生亲电反应又能发生亲核反应, 讨论二茂铁与二茂钴阳离子配合物在发生这两类反应时的相对活性。
2. 讨论 $\eta^1 - \text{C}_5\text{H}_5$ 和 $\eta^5 - \text{C}_5\text{H}_5$ 配体的 ^1H NMR 谱有何不同?

3. 完成下面反应,产物要与给出的 IR 数据一致。



第9章 过渡金属有机配合物 对小分子的活化

过渡金属有机配合物参与活化小分子的反应很多,这里仅介绍一些有重要工业背景的。不对称催化小分子活化将在第10章叙述,这里也未涉及。

9.1 氢分子的活化及催化加氢

氢分子的离解能很大(436 kJ/mol),在无催化剂存在下它不易参加反应。1962年Vaska发现平面四配位的 $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 在温和条件下可与分子氢反应,生成二氢配合物 $\text{IrH}_2\text{Cl}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2$,反应是可逆的^[1]。这是过渡金属有机配合物催化加氢的基础。

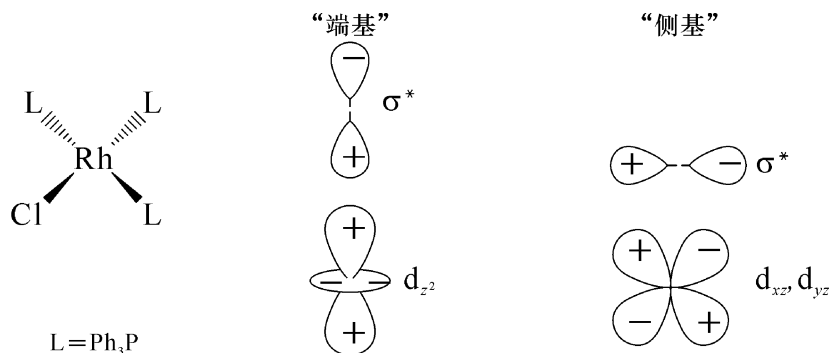
9.1.1 氢分子催化活化

氢分子与过渡金属有机配合物发生氧化加成,通过如下两个途径之一,实现对氢分子的活化,参阅3.3.2.1节。

(1) 氢分子与过渡金属有机配合物配位,氢分子成键分子轨道中的电子进入金属未填充电子的d轨道,使氢分子化学键中的电子云密度降低了,该键被削弱,即被活化。

(2) 氢分子与过渡金属有机配合物配位,过渡金属有机配合物填充了电子的金属d轨道中的电子,通过反馈键填充到氢分子的反键分子轨道中,使该化学键的能量迅速上升,抵消成键效应,也同样使该键被削弱,即被活化。

Wilkinson配合物是著名的加氢催化剂,EAN为16,现以它为例说明氢分子的活化^[2]。



Wilkinson 配合物具有平面四边形结构。氢分子沿着铑的 d 轨道 z 轴方向靠近(因为赤道平面上已有四个配体),通过氢分子空着的反键轨道 σ^* 与铑填充了电子的 d_{z^2} 轨道相互作用,电子进入氢的 σ^* 轨道而削弱了氢分子的成键分子轨道,最终使该键断裂形成端基形式的 M—H σ 键。

另一个可能途径是氢分子以侧基形式与填充了电子的铑 d_{xy} 或 d_{yz} 作用,形成 π 配位键,铑的 d 电子流向氢分子的 σ^* 键,结果与上面相同。M—H 键的键能在 200~300 kJ/mol 之间,比氢分子离解能要低得多。

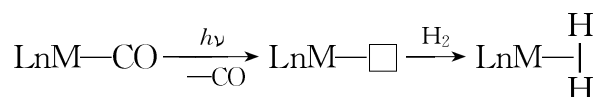
9.1.2 过渡金属分子氢配合物

通常,催化加氢经过一个过渡金属分子氢中间物,它可由如下途径生成。

1. 氧化加成

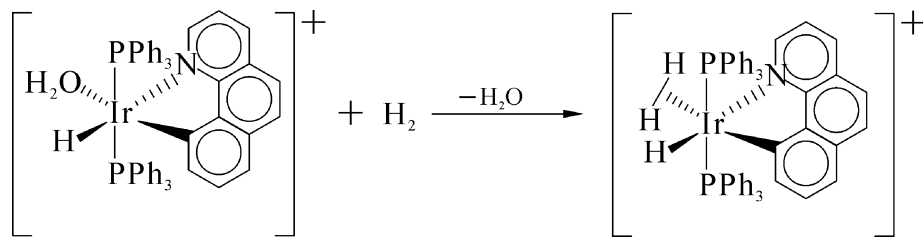
1984 年 Kubas 等报道,向 EAN 为 16 的 $M(CO)_3(PR_3)_2$ 中通入氢气,得到氧化加成产物, $H_2 M(CO)_3(PR_3)_2$ ($M=Mo, W; R=iPr, Cy$)^[3]。

有些配位饱和的过渡金属有机配合物在光照下,失去某些配体形成配位不饱和的过渡金属有机配合物,为氢分子配位提供了条件。



2. 配体置换

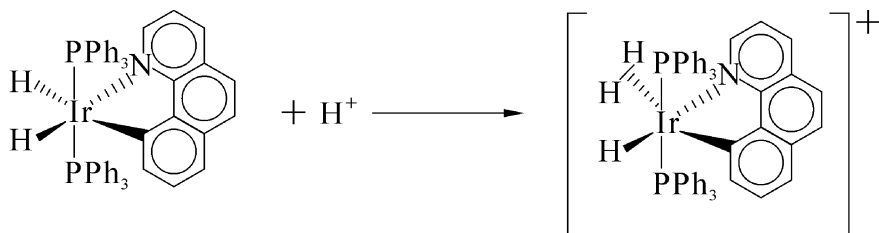
氢分子可以置换过渡金属有机配合物中配位能力较弱的配体生成过渡金属分子氢配合物,如 Crabtree 用氢分子置换铱配合物中的水而得到铱分子氢配合物^[4]。



3. 过渡金属卤素配合物还原或酸化

用 NaH、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等还原高价的过渡金属卤素配合物也可直接得到分子氢配合物^[5]。

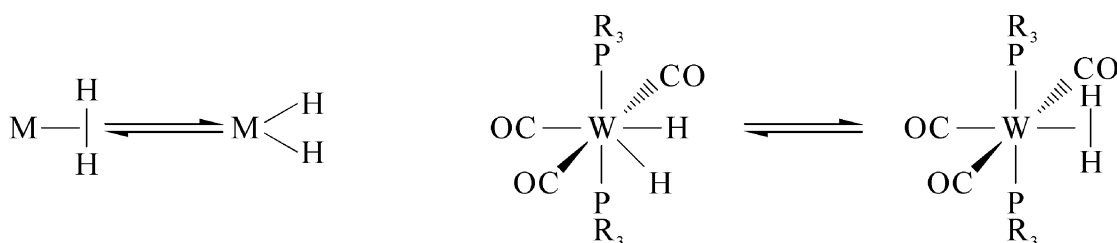
过渡金属有机配合物还可以在酸性条件下与氢质子反应,生成分子氢配合物阳离子^[6]。



当然,酸化过渡金属配合物阴离子就得到中性配合物。Baker 等报道,有些过渡金属二氢配合物可被甲醇,甚至乙醇“质子化”^[7]。

然而,多数过渡金属分子氢配合物不太稳定,容易被其他配体置换或放出氢气而二聚,如 $\text{H}_2\text{W}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)_2$ 必须在氢气中并使用烃类溶剂才能得到结晶。

过渡金属分子氢配合物的稳定性与 $\sigma(\text{H}_2) \rightarrow d\pi(\text{M})$ 给予和 $d\pi(\text{M}) \rightarrow \sigma^*(\text{H}_2)$ 反馈的强度有关。由于过渡金属分子氢配合物中其他配体的影响,很难找出定量关系。在3d、4d过渡金属分子氢配合物中,如其他配体的 σ 给予较强, $\sigma(\text{H}_2) \rightarrow d\pi(\text{M})$ 给予就较弱。相反,其他配体的 σ 给予较弱,甚至是吸电子配位体,则 $d\pi(\text{M}) \rightarrow \sigma^*(\text{H}_2)$ 也减弱,分子氢配合物稳定性下降。如 $[\text{Ru}(\text{H}_2)\text{H}(\text{R}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PR}_2)_2]^+$ 分子中,当 R 是苯时就比 R 是烷基更不稳定,因为苯是 π 酸^[8]。



过渡金属-氢配合物和过渡金属-分子氢配合物之间存在着一个平衡,它们不仅同时存在而且可互相转换,且活化能很低。如上述配合物中 R 为异丙基时,分子氢配合物占 80% 左右^[9]。

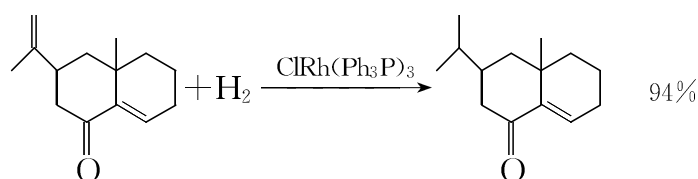
9.1.3 过渡金属有机配合物催化碳-碳双键加氢反应

1. Wilkinson 配合物催化碳-碳双键加氢

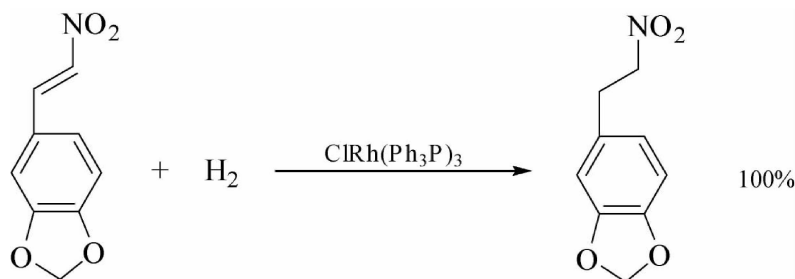
Wilkinson 配合物是稳定的,也是最有效的加氢催化剂之一。它选择性地催化碳-碳双键加氢,基本不催化芳烃、碳-氧、碳-氮、氮-氧不饱和键加氢;底物分子中存在芳基、羟基、醚、羧酸及其衍生物,氯、氰基、硝基、甚至含硫化合物都不会影响碳-碳双键的加氢反应,而且加氢反应条件也非常温和。不过,它也有催化双键异构化和氢交换的能力^[10]。

不同的烯烃双键加氢的活性有如下次序:直链 α -烯烃 > 环己烯 > 支链 α -烯烃 > 顺式内烯烃 > 反式内烯烃。对于内烯烃,双键上取代基越多越不活泼。

在下面的例子中底物分子中有侧链的碳-碳双键、环内的碳-碳双键及碳-氧双键,它们都可以加成一分子氢。反应结果是侧链双键加氢,而处于环中的双键、环上的羰基都未受影响。



第二个例子的底物分子中也有多个加氢位置,结果也只是侧链碳-碳双键加氢,其他官能团并未受影响。



2. Wilkinson 配合物催化碳-碳双键加氢的反应机理^[11]

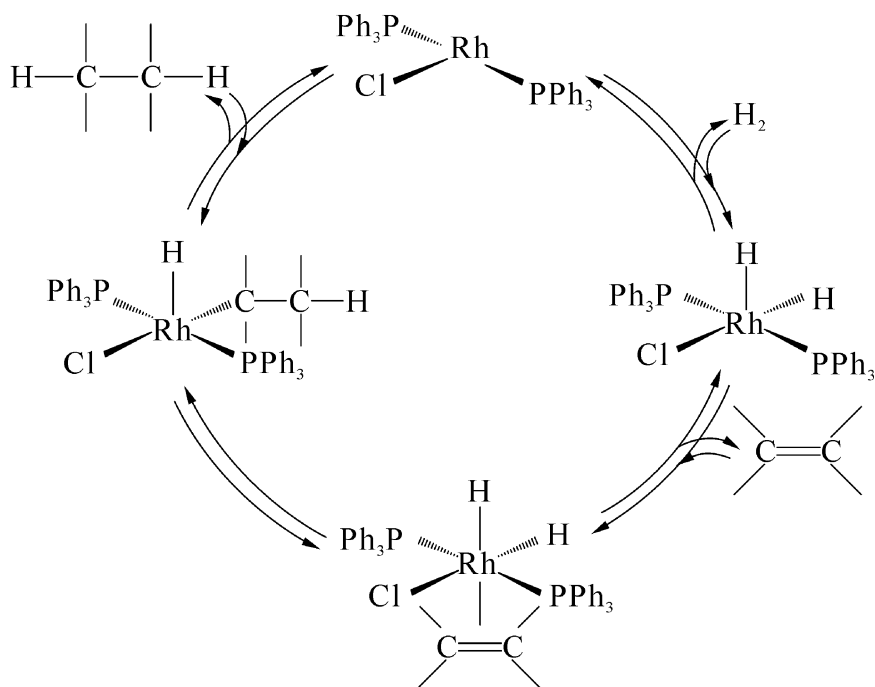


图 9-1 Wilkinson 配合物催化碳-碳双键加氢的反应机理

图 9-1 是公认的 Wilkinson 配合物催化碳-碳双键加氢反应机理,包括如下步骤:

- (1) Wilkinson 配合物离解出一个三苯基膦。
- (2) 氢分子氧化加成,生成四面体结构的双氢配合物。
- (3) 烯烃配位,生成包含氢、烯烃的八面体结构配合物。
- (4) 烯烃插入 Rh—H 键是速度控制步骤。
- (5) 消除产物,完成催化循环。

3. 过渡金属有机配合物催化共轭二烯烃的部分加氢

由于共轭效应,共轭二烯烃分子的部分加氢不易控制,选择性不好。但是过渡金属

有机配合物不仅能活化氢分子,同时也能活化配位在催化剂中心金属上的双键,为选择性加氢创造了机会。如在氢存在下,光照使 $\text{Cr}(\text{CO})_6$ 失去一分子 CO , 形成 $[\text{Cr}-\text{H}]$ 活性物种,它催化 *S*-顺式共轭二烯烃发生部分加氢,选择性的得到顺-1,4-加氢产物^[12]。

4-苯基丁烯-3-酮是典型的共轭不饱和酮,分子中含有碳-碳、碳-氧两类双键。在 $\text{OsHCl}(\text{CO})[\text{P}(i-\text{Pr})_3]_2$ 催化下,碳-碳双键选择性加氢,得到了饱和酮,反应机理如图 9-2^[13]所示。

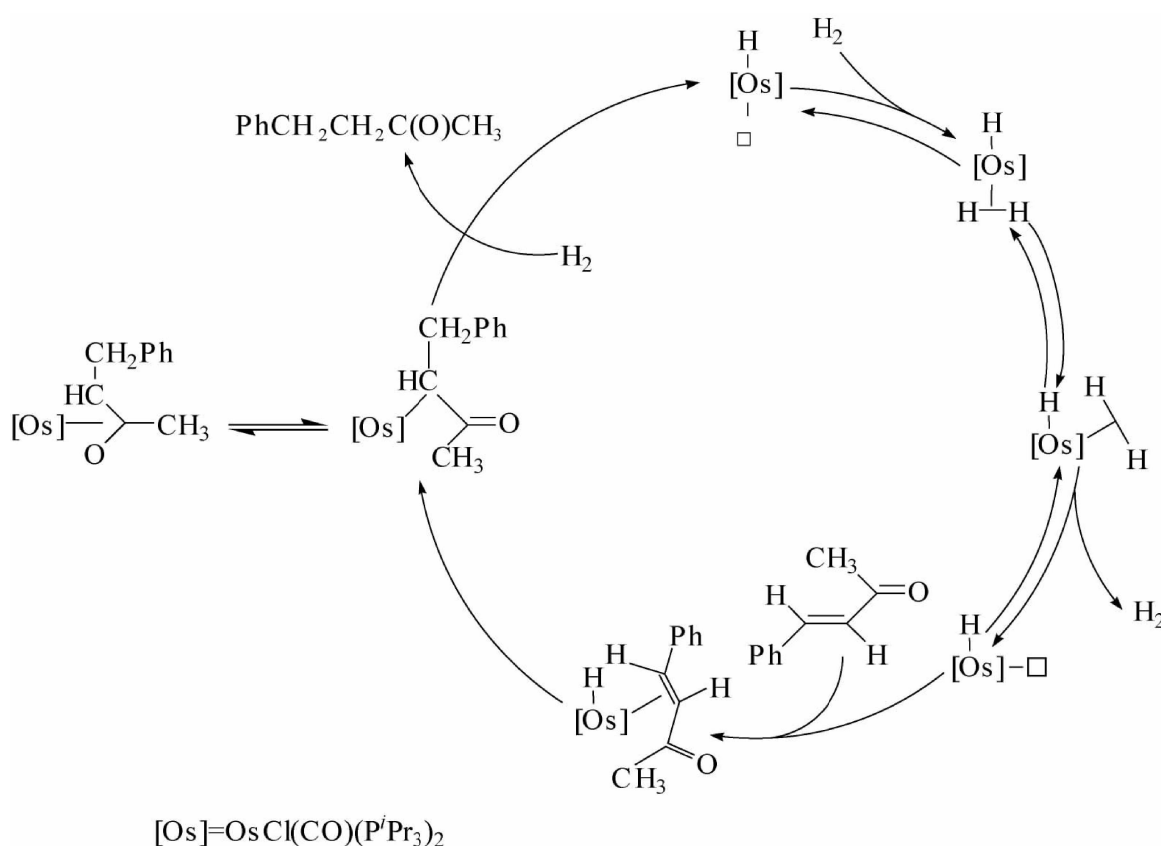


图 9-2 铱有机配合物催化下 4-苯基丁烯-3-酮加氢机理

(1) 分子氢与 $\text{OsHCl}(\text{CO})[\text{P}(i-\text{Pr})_3]_2$ 发生氧化加成生成反式氢配合物,异构化得到顺式配合物。

(2) 消除分子氢则在顺位留下一个配位边,底物双键就配位在这个位置。

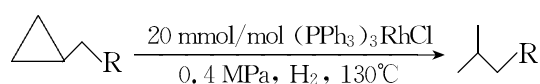
(3) 通过金属氢化反应将邻位氢加到碳-碳双键上,这是保持高选择性的原因。

(4) 消除产物、分子氢再与配合物发生氧化加成而完成催化循环。

4. Wilkinson 配合物催化环丙烷衍生物加氢^[14]

脂环化合物与同碳烯烃是同分异构体,也可以加氢,但是经过饱和碳-碳键的活化过程。

在 Wilkinson 配合物催化下,含官能团的环丙烷衍生物加氢开环,得到饱和开链化合物,结果如表 9-1 所示。

表 9-1 (PPh₃)₃RhCl 催化环丙烷衍生物加氢

序 号	R	TOF/h ⁻¹	序 号	R	TOF/h ⁻¹
1	OSiMe ₃	0.98	5	OCH ₂ CH ₃	0.21
2	OH	0.25	6	C(O)(2-C ₄ H ₉ S)	0.25
3	OAc	0.56	7	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.25
4	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.4			

从表 9-1 中数据可见,虽然 TOF 并不高,但 Wilkinson 配合物耐官能团性能表现仍较优秀。

9.1.4 过渡金属有机配合物催化碳-氧双键加氢反应

1. 钌有机配合物催化碳-氧双键加氢反应

上面介绍了过渡金属有机配合物催化碳-碳双键的加氢并强调不影响碳-氧双键。选择不同的过渡金属有机配合物也可选择性活化碳-氧双键而实现加氢。

Lau 报道, *cis*-[Ru(6, 6'-Cl₂bpy)₂(H₂O)₂](CF₃SO₃)₃ 可在均相或水/有机两相中催化碳-氧双键加氢^[15],图 9-3 是它催化苯乙酮羰基加氢的机理。

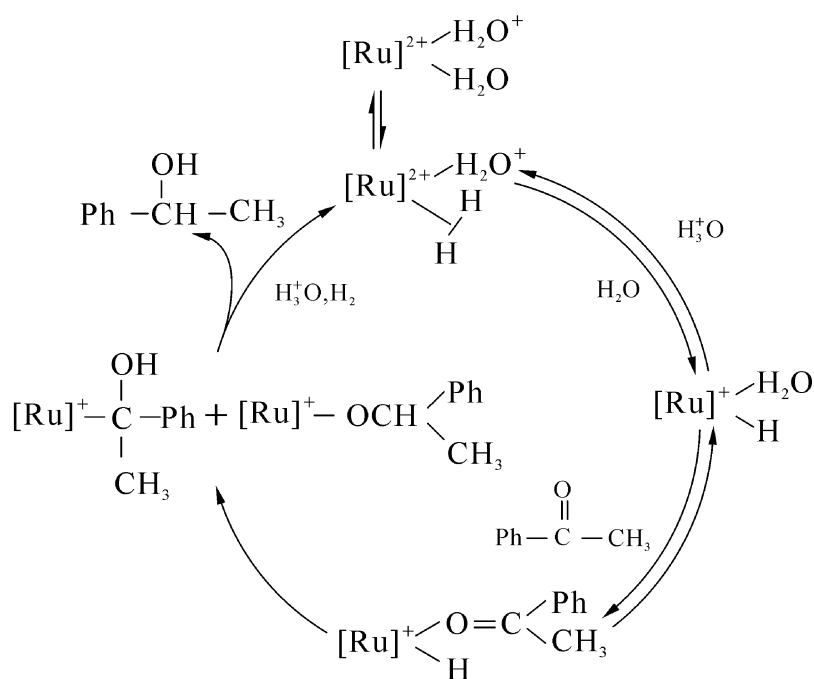


图 9-3 钌配合物催化苯乙酮羰基加氢机理

这个配合物并没有 Ru—H,所以第一步反应是分子氢置换了 H₂O 配体,生成了分子氢

配合物。苯乙酮的羰基与钌配位而得到活化,氢向羰基转移是关键。消除苯乙醇以及分子氢对[Ru]发生氧化加成,完成催化循环。

2. [Pd⁰EnCat]微胶囊催化环氧乙烷衍生物加氢

由于烯烃环氧化反应发展很快,由环氧乙烷衍生物加氢开环合成醇,已成为重要的有机合成方法^[16]。环氧烷烃与羰基化合物是同分异构体,在一定条件下的确还存在着平衡,所以把环氧乙烷衍生物加氢放在这里叙述。

用甲酸还原聚脲/Pd(OAc)₂ 配合物,得到聚脲配位的零价钯“微胶囊”催化剂[Pd⁰EnCat]。它催化含芳基的环氧乙烷衍生物加氢开环,反应选择性地发生在与苯环相连的碳-氧键上,得到相应的醇,分离产率都很高,结果如表9-2所示。该催化剂的耐官能团性能也很好,底物中存在的羟基、羰基、酯基等对反应并无影响。

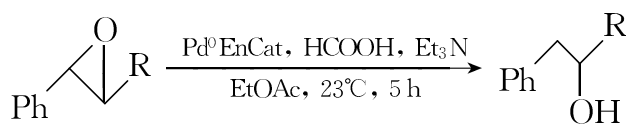
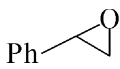
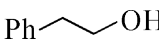
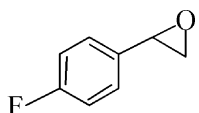
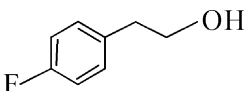

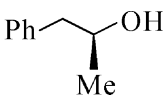
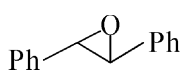
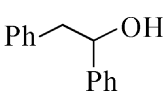
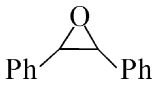
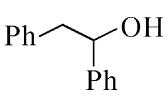
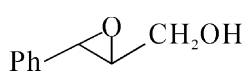
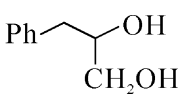
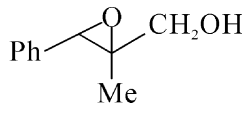
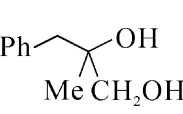

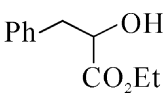


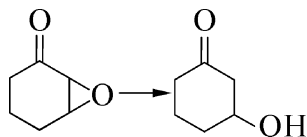
表9-2 [Pd⁰EnCat]催化环氧乙烷衍生物加氢

序 号	底 物	产 物	时间/h	产率/%
1			4	84
2			24	82
3			3	90
4			5	99
5			5	93
6			5	95
7			3	93
8			13	92

续 表

序 号	底 物	产 物	时间/h	产率/%
9			24	94
10			6	87
11			7	84

[Pd⁰EnCat]催化 α -羰基环氧环己烷加氢,选择性地发生开环反应,羰基未受影响。



[Pd⁰EnCat]有很好的循环使用性能,结果如表 9-3 所示。



表 9-3 [Pd⁰EnCat]循环使用结果

循环次数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
产率/%	99	98	97	98	96	97	98	97	97	97

从表 9-3 中数据看出,使用 10 次产率变化很小。不过,如反应体系中存在配位能力较强的物质时,Pd⁰ 将与之配位并从微胶囊中渗出进入溶液,造成 Pd⁰ 流失。

9.1.5 过渡金属有机配合物催化氮-氧双键加氢反应

硝基苯加氢制苯胺涉及氮-氧双键加氢,这是重要的基本化工过程,产量很大,通常用化学法生产,污染严重。由硝基化合物选择性加氢制胺,无疑是绿色化工路线。1976 年 Knifton 报道羰基铁膦配合物可以催化硝基苯加氢制苯胺^[17]。2004 年 Deshpande 报道,在甲苯中,0.2 MPa、150℃下,Fe(acac)₃ 催化硝基苯加氢制苯胺,硝基苯转化率达 99.4%,选择性超过 98.5%,TOF = 857 h⁻¹ (H₂/Fe),副产物是水^[18]。

FeSO₄ 也有一定的催化活性,但加入(EDTA)Na₂ 后催化活性有大幅度提高,TOF =

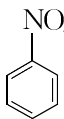
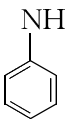
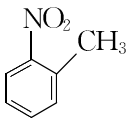
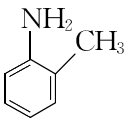
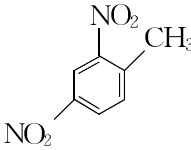
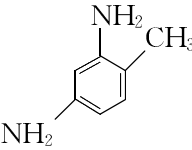
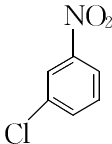
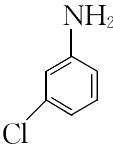
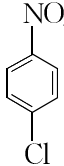
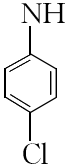
136 h⁻¹、TON = 1 333, 结果如表 9-4 所示。

表 9-4 Fe^{II}/(EDTA)Na₂ 催化硝基苯加氢制苯胺

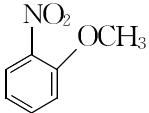
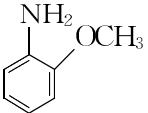
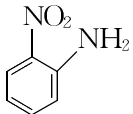
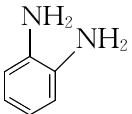
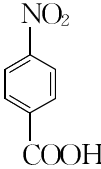
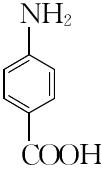
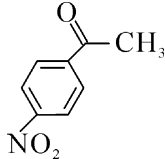
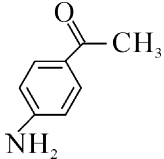
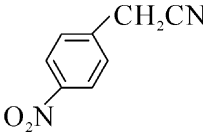
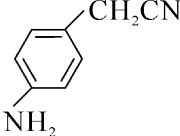
序 号	催化剂	金属/配体(mol)	时间/h	转化率/%	选择性/%
1	FeSO ₄	1 : 0	7.38	66.28	98.1
2	Fe ^{II} /(EDTA)Na ₂	1 : 1	7.75	99.96	98.1
3	Fe ^{II} /(EDTA)Na ₂	1 : 5	9.83	88.2	97.3
4	Fe ^{II} /(EDTA)Na ₂	1 : 5	13.3	99.9	97.4

FeSO₄ 和(EDTA)Na₂ 都能溶于水,故可在水/有机两相中催化硝基苯加氢制苯胺。催化剂在水相,有机相中铁含量小于 5×10⁻⁶ g/g,为催化剂重复使用提供了条件。这个体系还可选择性地催化其他芳香族硝基化合物加氢,结果如表 9-5 所示。

表 9-5 硝基苯衍生物的催化加氢

序 号	底 物	产 物	产率/%	TOF/h ⁻¹	时间/h
1			98.5	529	2.4
2			98.7	457	2.6
3			84.6	134	5.8
4			99.0	434	2.0
5			96.2	400	2.2

续 表

序 号	底 物	产 物	产率/%	TOF/h ⁻¹	时间/h
6			89.2	450	2.5
7			98.2	116	8.7
8			85.8	393	2.1
9			99.0	208	4.0
10			90.1	99	8.5

从表 9-5 结果看,由 4-硝基-苯乙酮、4-硝基-苯乙腈和 4-硝基-苯甲酸加氢都高选择性地得到了相应的胺,其他可加氢的基团也基本未受影响。硝基氯苯在多相催化加氢时通常有脱氯副反应,但这里也基本没有发生。

硝基化合物加氢的副产物中主要是尚未完全加氢的中间物,如羟基苯胺、氧化偶氮苯、偶氮苯、氢化偶氮苯,与化学还原相似。

9.2 分子氧的催化活化及选择性氧化

氧化是重要的有机合成方法。通常,在激烈条件下的氧化反应按自由基机理进行,选择性差。用过渡金属有机配合物活化分子氧,可在温和条件下进行选择性的氧化。

9.2.1 氧分子的催化活化

氧的分子轨道参阅 3.3.2.1 节。氧分子与过渡金属有机配合物氧化加成生成含氧配合物是活化分子氧的有效手段^[19]。

1976年 Vaska 将过渡金属有机配合物与氧分子形成的氧化加成产物分为两类。配合物中 O—O 键长接近超氧阴离子 O_2^- (130 pm) 为第一类, 称为超氧配合物 (superoxo), 键能约 400 kJ/mol。配合物中 O—O 键长接近过氧阴离子 O_2^{2-} (150 pm) 为第二类, 称为过氧配合物 (peroxo), 键能约 200 kJ/mol。这两类配合物间是可以相互转变的。

分子氧与过渡金属形成双氧配合物后, 金属的电子进入氧分子的反键轨道, 抵消了氧分子的成键效应而得到活化, 如图 9-4 所示。

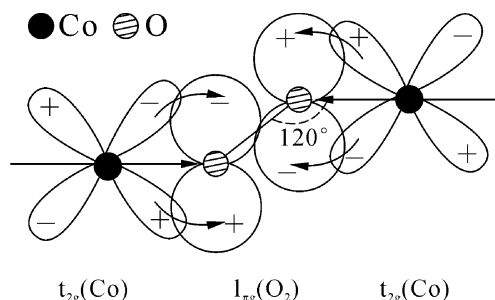


图 9-4 氧分子活化

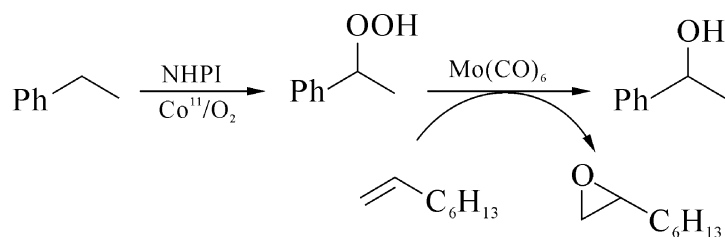
9.2.2 过渡金属有机配合物催化分子氧对烯烃的环氧化反应

环氧化合物是合成有机含氧化合物的重要原料。虽然, 银催化分子氧氧化乙烯合成环氧乙烷取得了成功, 但此法并无通用性。过渡金属有机配合物催化分子氧对烯烃环氧化反应是当前重要的研究热点之一。

1. 在共还原剂存在下过渡金属有机配合物催化烯烃环氧化

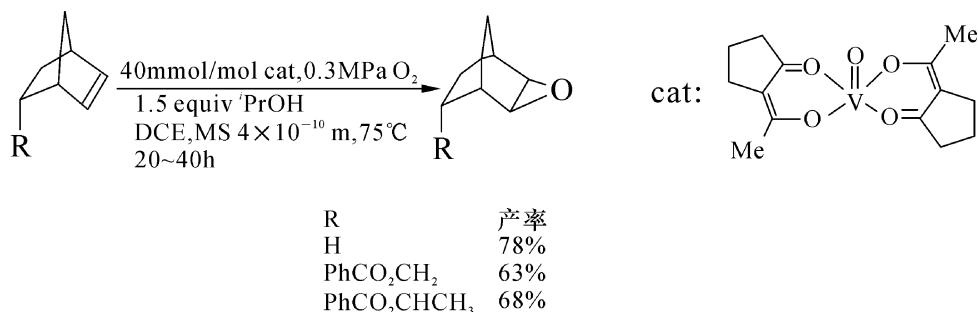
通常, 过渡金属有机配合物催化分子氧对烯烃环氧化时, 需用异丙苯、醇、醛、三苯基膦等共还原剂。它们夺去分子氧中的一个氧原子而自身被氧化, 另一个氧原子与过渡金属形成过氧配合物活性物种, 实现催化分子氧对烯烃环氧化。

Iwahama 报道, 用 *N*-羟基-邻苯二甲酰亚胺/ $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 催化烯烃环氧化, 乙苯作共还原剂。首先, $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 在 *N*-羟基-邻苯二甲酰亚胺 (NHPI) 帮助下催化分子氧氧化乙苯, 生成过氧化乙苯, 然后在 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 的催化下再对烯烃进行环氧化, 转化率和选择性都较好, 如表 9-6^[20] 所示。

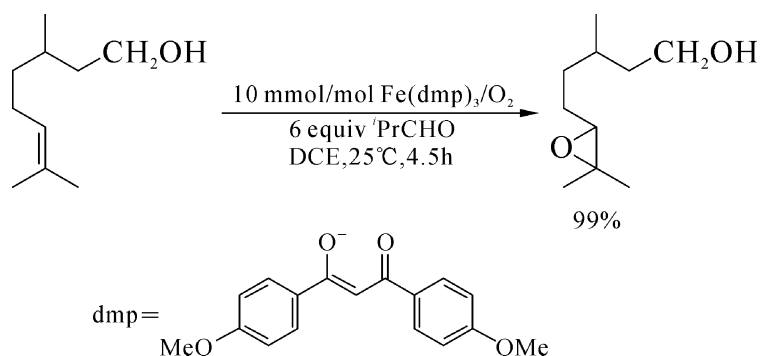
表 9-6 $\text{Co}^{2+}/\text{NHPI}/\text{Mo}$ 催化分子氧对烯烃环氧化

序号	底物	转化率/%	选择性/%	序号	底物	转化率/%	选择性/%
1	C_6H_{13}	38	80	4		80	74
2	C_5H_{11}	83	88	5		89	83
3	C_5H_{11}	78	87	6	H_7C_3 OH	97	92

Mukaiyama 报道,在共还原剂异丙醇存在下,二乙酰基-5-环戊酮钒过氧配合物催化分子氧对降冰片烯衍生物环氧化,产率中等^[21]。



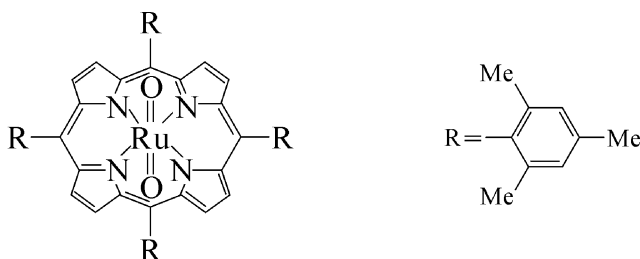
铁是便宜、无毒的过渡金属,在共还原剂异丁醛存在下,Fe(dmp)₃ 催化分子氧对不饱和醇双键环氧化,得到几乎定量产率的羟基环氧化物^[22]。



含氟戊二酮型钌配合物 $\text{KRu}(\text{C}_7\text{F}_{15}\text{COCHCOC}_7\text{H}_{15})_2$ 在共还原剂异丁醛存在下,催化分子氧对 1,9-十九-二烯环氧化,反应在 9 位双键上,产率达 81%^[23]。

2. 在无共还原剂存在下过渡金属有机配合物催化烯烃环氧化

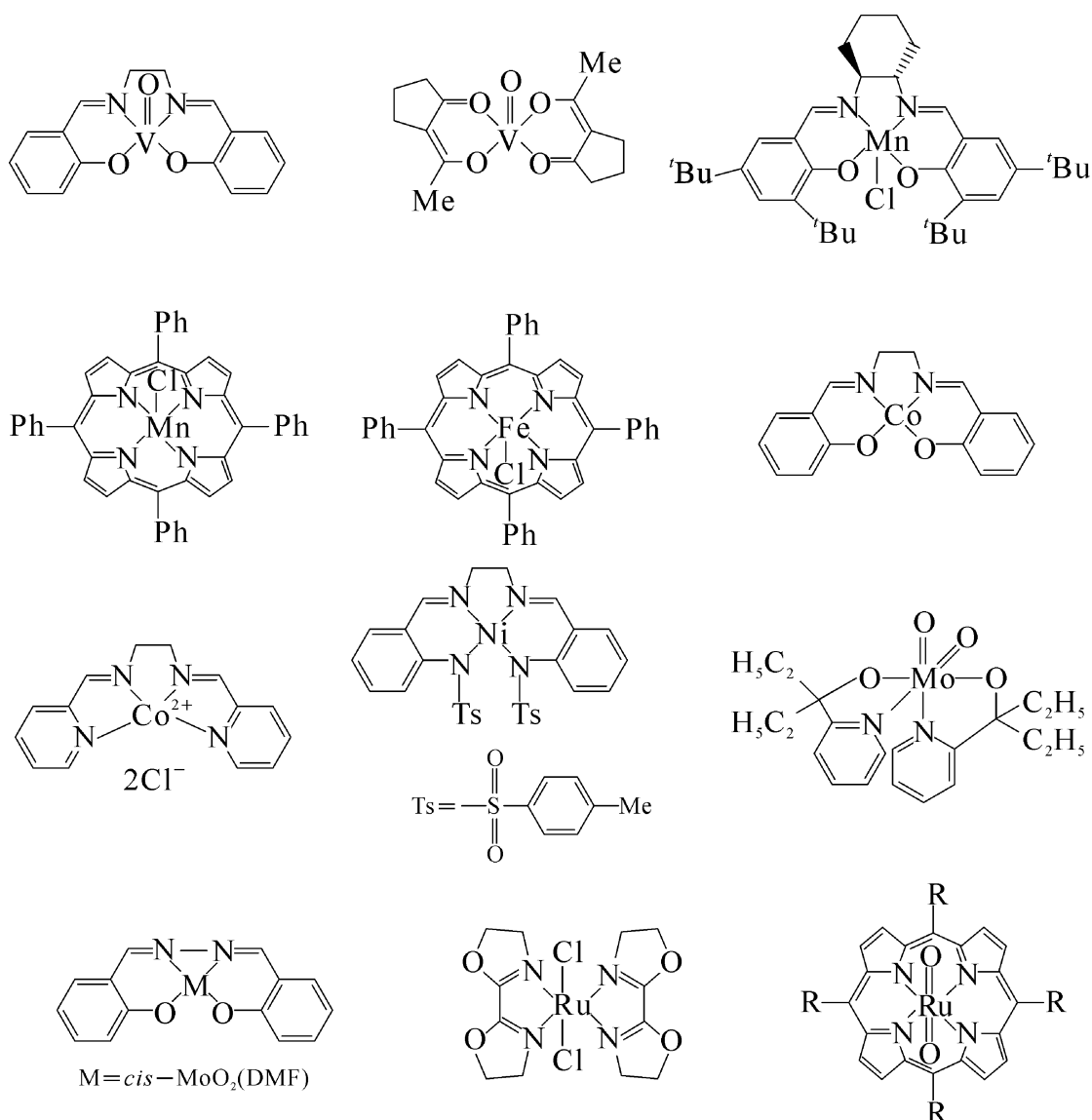
钌过氧配合物 $\text{Ru}(\text{TMP})\text{O}_2$, 无需共还原剂就能催化分子氧对烯烃环氧化。但是,TON 只有 40,可能尚未形成很好的催化循环^[24]。



不用共还原剂可降低消耗、简化后处理,是人们所希望的。

3. 分子氧对烯烃环氧化反应催化剂

催化分子氧对烯烃环氧化反应的典型过渡金属有机配合物如下所示。



(1) 催化分子氧对烯烃环氧化反应配合物的中心金属主要有: V、Mn、Fe、Co、Ni、Mo、Ru 等。其中, V 和 Ru 有过氧配合物。铁是自然界中最丰富的金属元素, 经过千百万年的进化, 氧化酶选择了铁为中心金属, 但并不说明其他过渡金属不适合作为氧化反应催化剂的中心金属, 可能其他过渡金属有机配合物更好。

(2) 烯烃环氧化反应催化剂中的配体应有较好的抗氧化能力, 配位催化中常用的膦配体在这里显然是不适合的。所以, 上面实例中配位原子都是氮和氧。

(3) 为了提高配合物在环氧化反应中的稳定性, 常用多齿螯合配位, 主要配位体类型有: 卟啉型; Schiff 碱型; 戊二酮型。

9.2.3 Wacker 法氧化反应

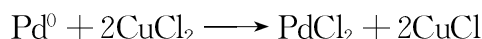
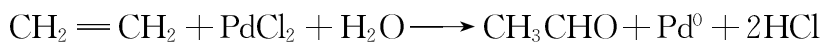
在钯催化下由乙烯氧化制乙醛是典型的配位催化氧化过程, 它改变了过去由乙炔水合制乙醛的工艺路线, 曾经盛行一时。但该反应的催化体系具有强腐蚀作用, 成为配位催化缺

点重要例证。现在它已被甲醇羰基化制醋酸法淘汰。但是, Wacker 法在合成其他类似化合物方面还是很有意义的。

9.2.3.1 乙烯氧化制乙醛

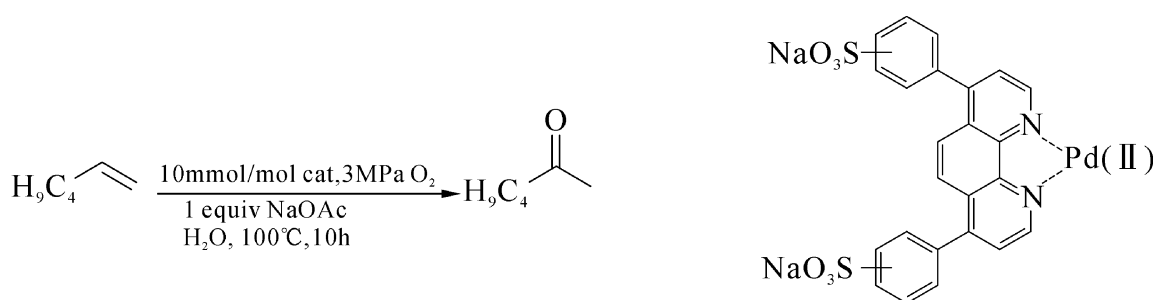
1894 年 Philips 发现 PdCl_2 能将乙烯氧化成乙醛, 同时 PdCl_2 也被还原成零价钯而沉淀下来, 这是一个化学计量反应^[25]。Zeise 盐是乙烯与钯的配合物, 它在热分解时也得到乙醛。

在高氯离子浓度下, Cu^{2+} 可将零价钯氧化成 Pd^{2+} 也是已知的反应。Wacker Chemie 公司的 Smidt 成功之处是巧妙地将这两个看来并无实用价值的无机化学反应组合起来, 实现了催化循环。他给基础和应用研究之间的关系作出了一个很好的榜样, 也是在过渡金属催化下分子氧对有机化合物选择性氧化的成功范例。Wacker 过程的基本反应如下:



9.2.3.2 改进 Wacker 过程

Wacker 过程的主要缺点是高氯离子浓度造成对设备的强烈腐蚀作用及氯离子与乙烯反应生成含氯副产物。Sheldon 等发现了不含氯离子的水溶性双氮钯配合物, 在水/有机两相、 100°C 下氧化 α -烯烃生成甲基酮, 单程转化率 49% 左右, 选择性 99%。加入乙酸钠是为了防止析出钯黑^[27]。



反应的机理, 如图 9-5 所示。

- (1) 原料烯烃配位使二聚体离解, 形成双氮-钯活性中间体。
- (2) 该活性中间体内的羟基进攻烯烃双键, 形成 β -羟基烷基钯配合物。
- (3) 经过 β -H 消除和还原消除, 生成甲基酮和零价钯配合物。
- (4) 氧对零价钯配合物氧化加成, 生成钯过氧配合物。
- (5) 在酸性条件下, 零价钯配合物与钯过氧配合物通过羟基桥偶合成二聚体, 完成催化循环。

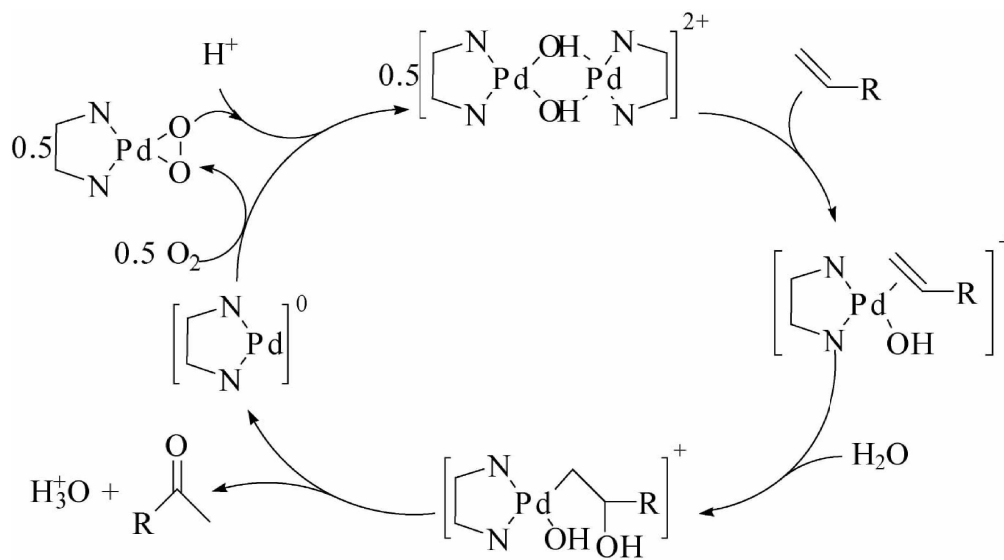


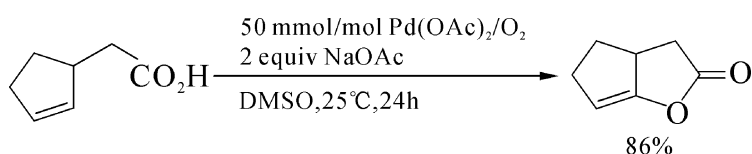
图 9-5 双氮钯配合物催化的 Wacker 过程机理

9.2.3.3 乙酰氧基化^[28]

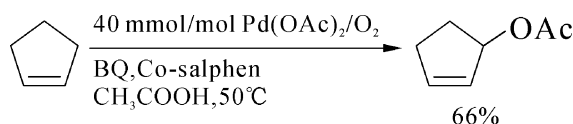
用 Wacker 过程还可以实现乙酰氧基化。在碱金属盐存在下,冰醋酸中,由乙烯氧化得到乙酸乙烯酯,这是工业上生产聚乙烯醇单体的方法,副产物有二乙酰氧基化物。如用 CH_3COOD 代替乙酸,副产品中不含氘,说明它不是由乙酸与乙酸乙烯酯反应生成的。



Larock 和 Hightower 研究了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}$ 体系催化分子氧氧化不饱和羧酸,分子内氧化环化,高产率地得到内酯^[29]。



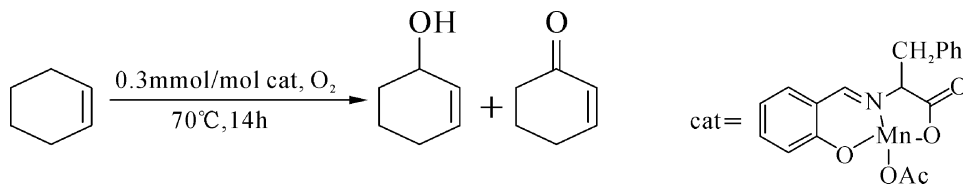
Bäckvall 等研究了在乙酸中, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Co-salphen}$ /苯醌体系催化分子氧氧化环戊烯,得到乙酸-2-环戊烯酯;氧化 6-7 元环烯烃也得到相应的酯^[30]。



9.2.4 烯丙位氧化

过渡金属有机配合物催化分子氧对碳-碳双键 α -位上氢氧化,即烯丙位氧化,是重要的

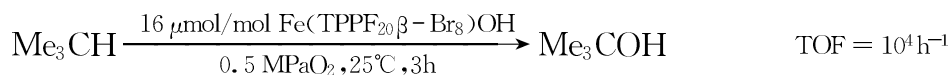
有机合成方法。在无共还原剂存在下, Schiff 碱锰催化分子氧对环己烯 α -位亚甲基上的氢氧化, 得到烯酮和烯醇^[31]。



9.2.5 烃类氧化

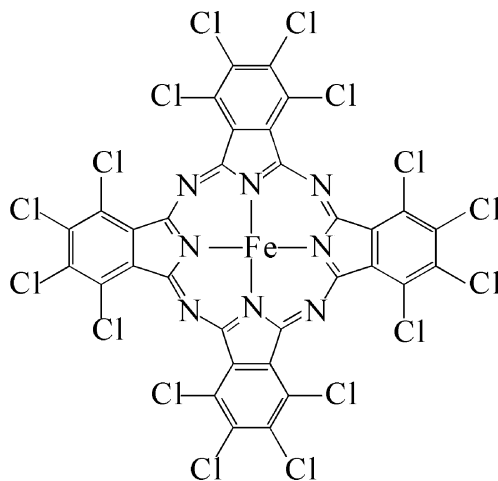
9.2.5.1 氧化烷烃 C—H 键

烃类氧化可以直接从石油烃制备有机含氧化合物, 有重要的工业意义, 也是重要的研究领域。Lyons 等报道, 在无共还原剂存在下溴卟啉铁 $\text{Fe}(\text{TPPF}_{20}\beta - \text{Br}_8)\text{OH}$ [tetrakis(pentafluorophenyl β -octabromo)porphyrin] 可催化分子氧氧化异丁烷叔碳上的氢, 得到叔丁醇^[32]。



虽然反应温度超过 60°C , 催化剂开始分解, 但在上式的条件下是稳定的, $\text{TON} = 10^4$ 。这个反应的机理与酶催化相似, 参阅 12.4.3.2 节。

卟啉铁、氯化酞菁铁在共还原剂存在下都能催化分子氧对环己烷氧化, 得到醇/酮混合物。



9.2.5.2 氧化芳烃侧链 C—H 键

Evans 等报道, 在无溶剂、 $30 \sim 110^\circ\text{C}$ 下, 氟化卟啉铁催化分子氧氧化乙苯, 得到苯乙醇和苯乙酮的混合物, TON 可达 2.5×10^4 , 表 9-7 是卤化卟啉铁等配合物催化分子氧在

100°C氧化乙苯的结果^[33]。

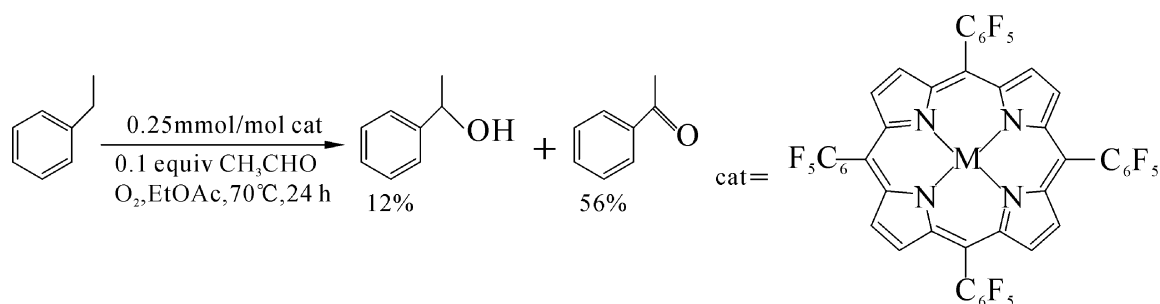
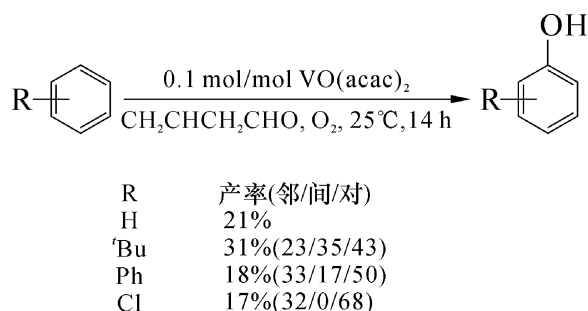


表 9-7 卤化卟啉铁配合物催化乙苯氧化

序 号	催 化 剂	TOF/h ⁻¹	TON
1	Fe(TPFPP)Cl	2 000	2 900
2	Fe(TTFNMe ₂ PP)Cl	1 000	14 000
3	Fe(TTFOPhPP)Cl	3 000	2 000
4	Fe(TPFPP-Br ₈)Cl	6 500	4 700
5	Fe(TPFPP-Cl ₈)Cl	9 200	5 000
6	Fe(TDCPP-Cl ₅)Cl	6 500	5 000
7	[Fe(TPFPP) ₂] ₂ O	1 300	25 000

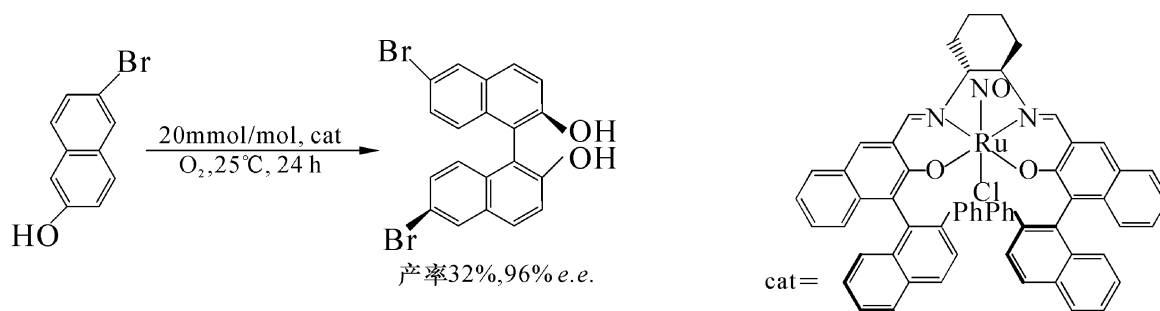
9.2.5.3 芳烃的氧化羟基化

由芳烃直接氧化羟基化合成酚是大胆的设想,但却是非常有意义的工作,经过多年的努力,已初见成效。Mukaiyama 报道,在丁烯醛共还原剂存在下 VO(acac)₂ 催化分子氧氧化苯的衍生物得到酚类;萘被氧化成 1,4-萘醌^[34]。



9.2.5.4 芳烃的氧化偶联

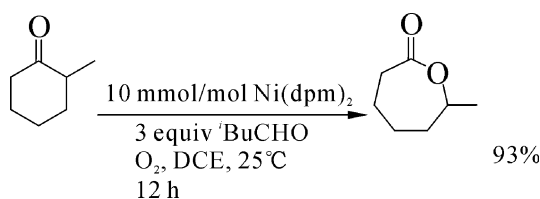
在光照下,Salen 钕配合物催化分子氧氧化 6-溴-2-萘酚得到偶联产物,而不是羟基化产物,这是合成手性配体溴代 BINOL 的方法^[35]。



9.2.6 Baeyer – Villiger 氧化

Baeyer – Villiger 氧化是将脂环酮氧化成内酯的反应。

Mukaiyama 报道,在异戊醛共还原剂存在下, $\text{Ni}(\text{dpm})_2$ 催化分子氧对 2-甲基环己酮氧化,得到内酯^[36]。



9.3 一氧化碳的活化及羰基合成

一氧化碳的活化,参阅 3.3.2.2 节和 3.3.3.1 节。

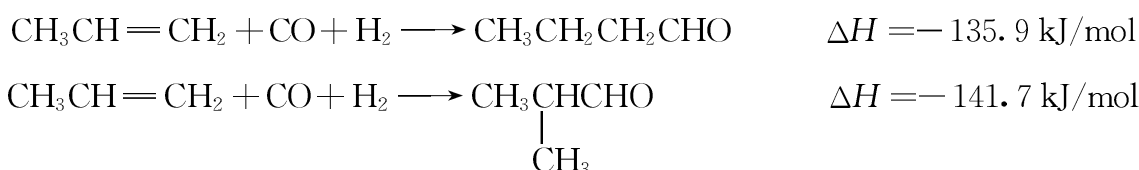
1938 年 7 月 26 日,德国的 Otto Rölen 在 150°C、10 MPa 下将乙烯与合成气通过钴催化剂,结果得到了丙醛^[37]。这一新发现很快就实现了工业化,开创了配位催化的新纪元,形成了巨大的羰基合成工业。



现在,把在过渡金属有机配合物催化下,一氧化碳与不饱和烃、含活泼 C—Z 键 (Z = OH, OR, X 等) 化合物生成羰基化合物的反应统称为羰基合成反应。其中,生成醛的反应特称为氢甲酰化反应。

9.3.1 氢甲酰化反应

早年的氢甲酰化反应是在 110~180°C, 20~30 MPa, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 催化下进行的,是放热反应。



这是首次将羰基簇合物用作催化剂,测得动力学方程如下:

$$\text{d}[\text{醛}]/\text{d}t = k[\text{烯}][\text{羰基钴}][p_{\text{H}_2}][p_{\text{CO}}]^{-1}$$

这个动力学方程应用到工业生产上,误差也不大。

9.3.1.1 烯烃结构对氢甲酰化反应速度的影响^[38]

许多烯烃都可进行氢甲酰化反应,反应速度次序如下:

直链低碳 α -烯烃 > 直链高碳 α -烯烃 > 直链内烯烃 > 支链 α -烯烃 \geq 支链内烯烃 \geq 环烯烃

表 9-8 给出了各典型烯烃氢甲酰化的反应速度常数。

共轭二烯烃氢甲酰化时,因存在加氢副反应,一般只能得到饱和单醛。非共轭二烯烃氢甲酰化反应产物是单醛与双醛的混合物,两个双键距离愈远,双醛的比例愈高。

表 9-8 典型烯烃氢甲酰化反应速度常数

序 号	烯 烃	$k \times 10^5 / \text{s}$	序 号	烯 烃	$k \times 10^5 / \text{s}$
1	1-戊烯	114	6	2, 2, 3-三甲基-1-丁烯	7.10
2	1-十四烯	105	7	2-甲基-2-戊烯	8.12
3	2-戊烯	35.5	8	环戊烯	37.3
4	4-甲基-1-戊烯	10.7	9	环己烯	9.70
5	2-甲基-1-戊烯	12.2	10	环庚烯	42.8

9.3.1.2 正/异构比的选择性^[39]

除乙烯和无取代基的环烯烃外,其他烯烃氢甲酰化产物都是正构醛和异构醛的混合物。由于异构醛的用途较小,提高正构醛的比例是研究氢甲酰化反应的重要课题。生成异构醛的原因包括原料烯烃在反应时异构化、羰基氢合钴(催化活性物种)对原料烯烃,按 Markovnikov 和反 Markovnikov 的方式加成等。选择合适的催化剂是提高正构醛比例的首要因素,反应条件对正/异构比也有明显影响。在 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 催化下反应条件对正/异构比的影响如图 9-6 所示。

从图 9-6 可见,提高烯烃浓度使正/异构比降低。提高一氧化碳分压、氢分压和催化剂浓度都可增加正/异构比,如一氧化碳分压从 0.25 MPa 升高到 9 MPa,正/异构比则从 1.6 变为 4.4。

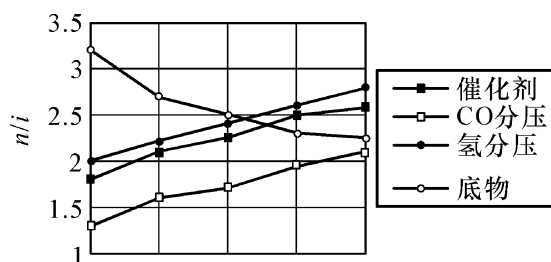


图 9-6 氢甲酰化反应条件对正/异构比的影响

通常提高反应温度正/异构比都下降,只有双键周围的空间障碍较大时才出现例外,如异丁烯的氢甲酰化反应。

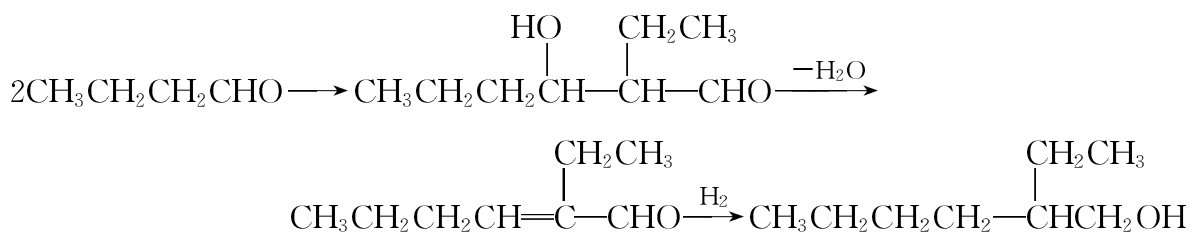
9.3.1.3 氢甲酰化反应的主要副产物

1. 高沸点物

高沸点物是通过羟醛缩合、缩醛化、三聚等反应而生成的,但并不是高沸点物都是无用的。

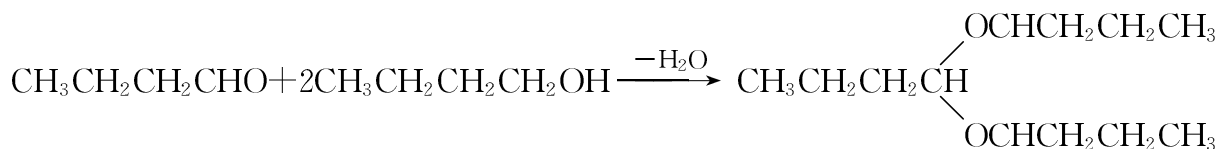
(1) 羟醛缩合

由丙烯氢甲酰化,主产物是正丁醛,而它的主要用途是通过羟醛缩合、脱水、加氢得到 2-乙基己醇。在氢甲酰化反应催化剂作用下这后面的反应也可进行,形成有用的“副产物” 2-乙基己醇。



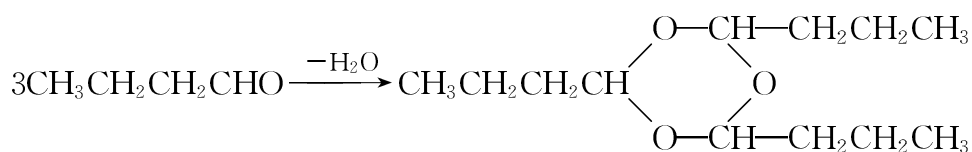
(2) 缩醛

由于氢甲酰化反应的催化活性物种是 $[\text{M}-\text{H}]$,它也是加氢催化剂,使部分产物,如丁醛加氢生成相应的丁醇,再与丁醛发生缩醛化反应,产生高沸点的缩醛,水解后又可生成丁醇和丁醛。



(3) 三聚

三份丁醛分子间脱水,生成高沸点的三噁烷衍生物。



2. 加氢产物

上面已说明,氢甲酰化反应的催化剂也有催化加氢性能。所以,除部分产物醛被加氢外,还有部分原料烯烃也被加氢生成烷烃,这是人们不希望的。醛加氢至少要在高于 150℃ 时才能发生,如希望通过氢甲酰化反应制备醇,需选择热稳定性能好的催化剂。

3. 生成酮

Rölen 发现乙烯氢甲酰化反应时,从产物中分离出了戊酮。烯烃相对分子质量增大生成酮的量减少。Bertrand 认为,这是由反应中间物——酰基羰基钴和烷基羰基钴反应而生成的。

9.3.1.4 氢甲酰化反应催化剂^[40]

1938 年 Rölen 发现氢甲酰化反应时,催化剂是用 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$,反应条件苛刻。

1965 年英国壳牌(Shell)石油公司用叔膦置换了两个 CO,得到 $\text{Co}_2(\text{CO})_6(\text{R}_3\text{P})_2$,并证明催化活性物种是 $\text{HCo}(\text{CO})_3\text{R}_3\text{P}$ 。



因为 R_3P 是良好的 σ 电子给予体和较差的 π 电子接受体,故金属中心从 R_3P 接受的电子又反馈到羰基的反键轨道上使羰基得到活化,从而使氢甲酰化反应能在 0.8~1 MPa 下进行。

1975 年联碳(Union Carbide)公司等使用 Wilkinson 配合物 $\text{Rh}(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cl}$ 为催化剂,催化活性物种是 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_3$ 。



铑-膦催化剂比钴-膦催化剂的活性高 $10^2 \sim 10^3$ 倍,而且反应压力也较低,成为性能优良的氢甲酰化反应的催化剂。

Ruhrchemie 用水溶性的三苯基膦-间-三磺酸钠合铑在水中催化烯烃氢甲酰化获得成功,并于 1984 年实现了丙烯氢甲酰化制丁醛工业化,称为 RCH/RP 过程^[41]。反应在一个连续釜式反应器中完成,随后进行相分离。由于催化剂在水相,产物在油相,两相分离很容易,分出的催化剂可循环使用。产物脱去原料烯烃、合成气及催化剂后进行精制得到产品。这个过程的铑损失在 10^{-9} 范围内,这是目前最先进的氢甲酰化工艺路线,是继乙烯齐聚合成 α -烯烃——SHOP 法(参阅 9.4.3.1 节)之后,又一个均相催化复相化的成功范例。由于许多配位催化剂中都含有膦配体,Ruhr 公司的成功经验使水溶性过渡金属有机配合物成为当前配位催化领域的研究热点之一。但是高碳烯烃在水相中溶解度很小,反应不能顺利进行,改进方法参阅第 12 章。

9.3.1.5 氢甲酰化反应机理^[42]

不同配合物催化的氢甲酰化反应机理都大同小异。Wilkinson 认为氢甲酰化反应存在离解和缔合两种机理,但催化活性物种都是配位不饱和的羰基金属氢化物。不过,目前多数的研究结果支持离解机理。铑-膦体系催化的氢甲酰化反应机理如图 9-7 所示。

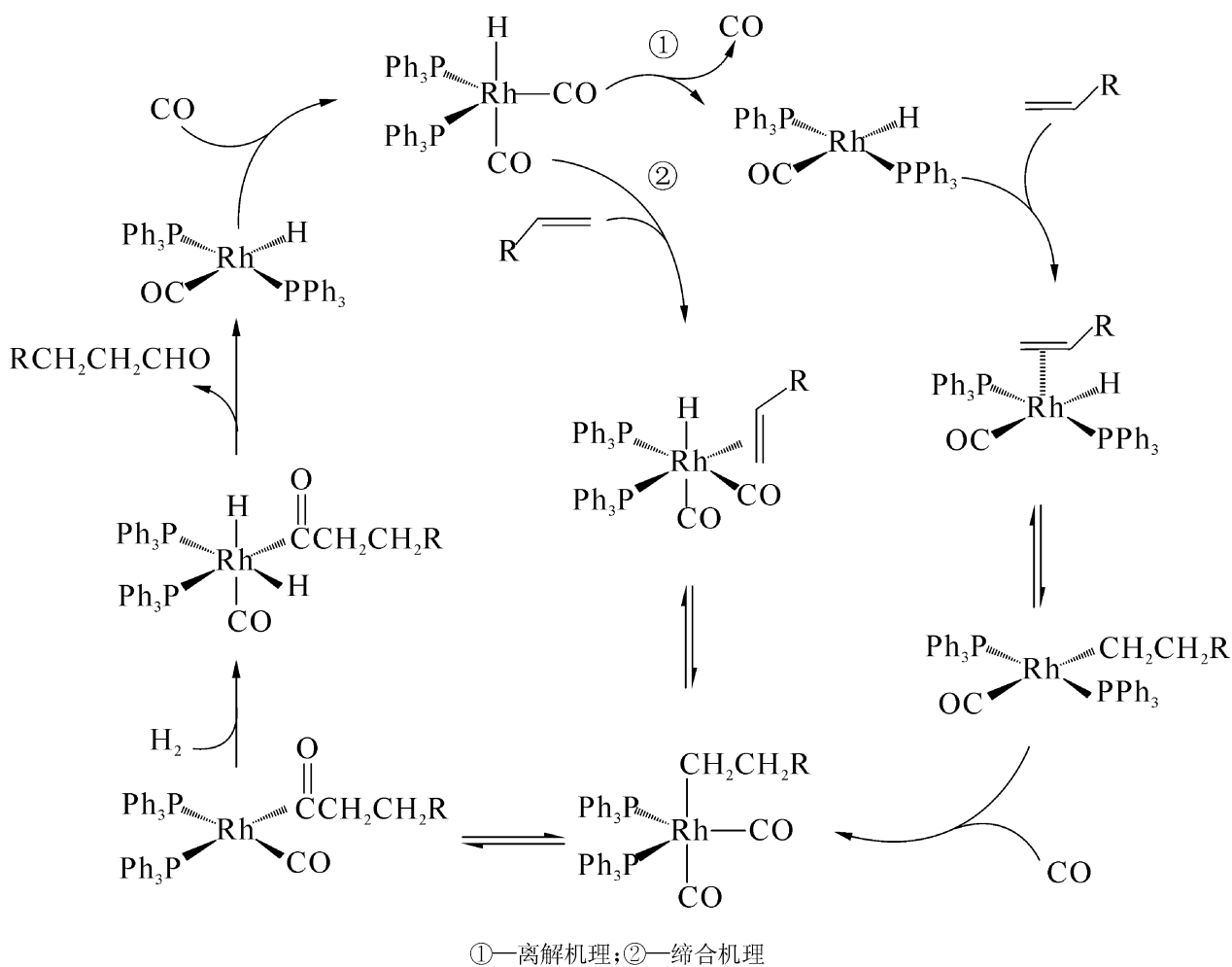


图 9-7 铑-膦体系催化的氢甲酰化反应机理

按离解机理:

- (1) $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 分子中离解出一个一氧化碳,生成 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 。
- (2) 原料烯烃配位,通过铑-氢化反应生成烷基配合物 $\text{Rh}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{R}$ 。
- (3) 一氧化碳配位生成 $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{R}$ 。

按缔合机理:

原料烯烃直接配位(缔合)到 $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ 上,通过铑-氢化反应生成烷基配合物 $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{R}$ 。随后的基元反应对两种机理都是相同的,包括 R 基团迁移到羰基上生成酰基配合物 $\text{Rh}(\text{CO})(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{R}(\text{CO})$ 。

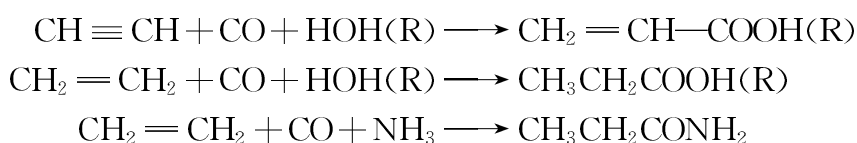
氢的氧化加成是反应速度的控制步骤,还原消除得到醛,一氧化碳再配位而完成催化

循环。

9.3.2 羰基化反应

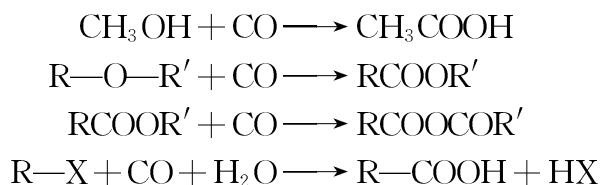
羰基化反应是指在羰基金属催化下一氧化碳插入到有机分子中生成羰基化合物的反应,它又分为两类:

第一类,是在含活泼氢化合物如水、醇、氨存在下一氧化碳与不饱和烃反应,生成酸、酯、酰胺。



由乙炔、一氧化碳、水(醇)反应生成丙烯酸(酯)的反应称为 Reppe 反应。

第二类,是一氧化碳插入到醇、醚、环氧化合物、酯、酐、卤代烃等生成羧酸、酯、酐等的反应。



9.3.2.1 Reppe 反应

Reppe 反应是 1938—1945 年间由 BASF 公司开发的,它曾是合成羧酸及其衍生物的重要工业方法。表 9-9 是不同催化剂作用下乙炔羰基化的反应条件,表 9-10 是镍配合物催化下炔烃羰基化反应结果。

表 9-9 乙炔羰基化反应条件

序 号	催 化 剂	温度/℃	压力/MPa
1	Ni(CO)_4	180~205	1~5.5
2	$\text{PdCl}_2/\text{HgCl}_2$	25	0.2
3	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	110	21.0

表 9-10 典型炔烃的反应结果

序 号	炔 烃	产 物	收率/%
1	乙炔	丙烯酸	95
2	丙炔	甲基丙烯酸	50

表 9-11 醇的羰基化反应

序号	醇	催化剂	温度/°C	压力/MPa	产 物	收率/%
1	甲醇	$\text{Rh}_2\text{O}_3/\text{HI}$	175	0.1~1.5	乙酸	99
2	甲醇	$\text{Co}_2(\text{OAc})_2/\text{CoI}_2$	250	68	乙酸	90
3	乙醇	$\text{RhCl}_3/3\text{H}_2\text{O}/\text{HI}$	200	3.5	丙酸	72
4	烯丙醇	PdCl_2	120	10	3-丁烯酸烯丙酯	44
5	2-丁醇	$\text{Ni}(\text{CO})_4/\text{I}_2$	265	20	戊酸	59
6	叔丁醇	$\text{Ni}(\text{CO})_4/\text{NiCl}_2/\text{HCl}$	280	26	三甲基乙酸	13
7	苄醇	$\text{RhCl}_3/3\text{H}_2\text{O}/\text{HI}$	175	7.1	2-苯基乙酸	83
8	1,2-戊二醇	$\text{Ni}(\text{CO})_4/\text{I}_2$	250	20	庚二酸	94
9	1,2-己二醇	$\text{Ni}(\text{CO})_4/\text{I}_2$	260	20	辛二酸	90

甲醇羰基化反应研究的较深入。当甲醇浓度大于 0.5 mol/L, 一氧化碳压力大于 0.2 MPa 时, 动力学方程是 $v = [\text{Rh}]^1 [\text{I}]^1 [\text{CO}]^0 [\text{CH}_3\text{OH}]^0$, 反应速度只与铑、碘的浓度一次方成正比, 而与原料甲醇、一氧化碳的浓度无关, 由此提出的反应机理, 如图 9-8^[45, 46] 所示。

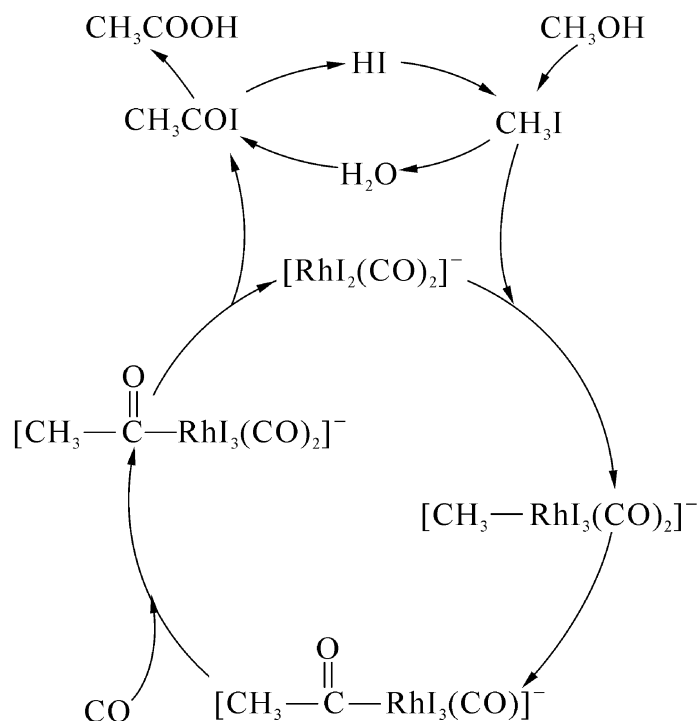


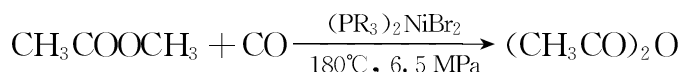
图 9-8 碘甲烷存在下铑配合物催化甲醇羰基化机理

碘甲烷与铑有机配合物氧化加成是决定反应速度的步骤, 这就解释了为什么在体系中

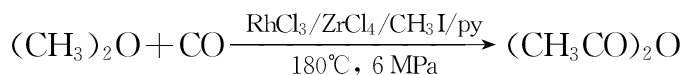
要加入少量碘甲烷。从机理还可看出,甲醇羰基化反应产物是乙酰碘,它与体系中的水反应才能得到乙酸,放出的 HI 再与甲醇反应生成碘甲烷和水。所以,碘甲烷和水只参加催化循环,理论上并不消耗。

9.3.2.3 其他含 C—O 键化合物的羰基化

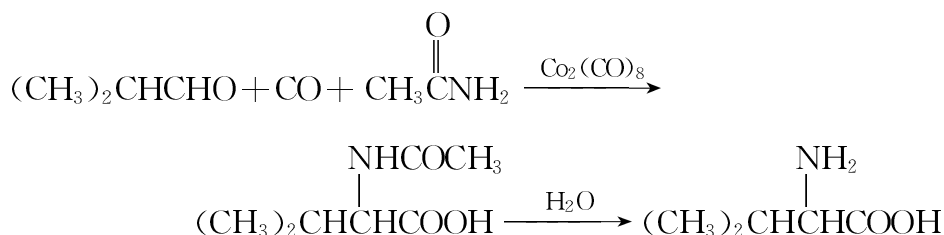
在无水条件下 Rh、Ni、Co 有机配合物催化酯羰基化得到酸酐,内酯羰基化得到二元酸酐,甲酸甲酯生成乙酐。



在无水条件下 Rh、Pd、Fe、Co、Ni 有机配合物催化醚羰基化得到酯,继续反应得到酸酐。

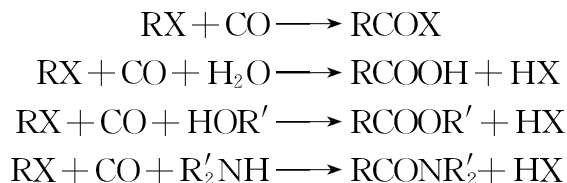


四氢呋喃是环醚,它被羰基化得戊内酯,如系统中添加水会继续反应生成己二酸。醛在酰胺存在下羰基化是合成氨基酸的绿色工艺路线,如由异丁醛合成缬氨酸。实验证明,只有在水存在下羰基化反应才能进行,且正构率很高。

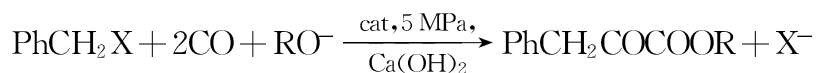


9.3.2.4 卤代烃的羰基化反应

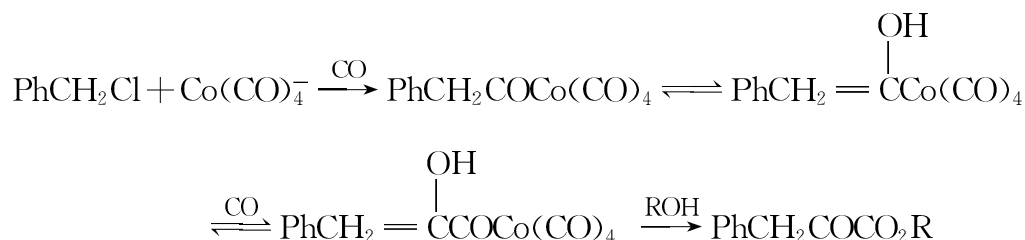
在 Rh、Pd、Fe、Co、Ni 有机配合物催化下卤代烃羰基化得到酰卤。在水存在下得到羧酸,在醇存在下得到酯,在胺存在下得到酰胺。通常用 NaOH、RONa、R₃N 中和反应生成的 HX。



在 Ca(OH)₂ 存在下, Pd 或 Co 有机配合物可催化苄氯进行双羰基化,得到 α-酮酸酯。

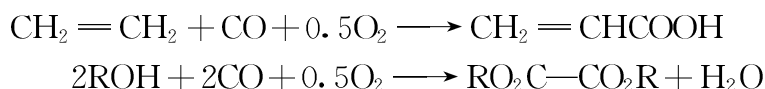


苄氯双羰基化机理与烯烃氢甲酰化相似,区别是第一步羰基化生成的苯乙酰基钴发生烯醇化后可进一步羰基化,得到双羰基化产物。



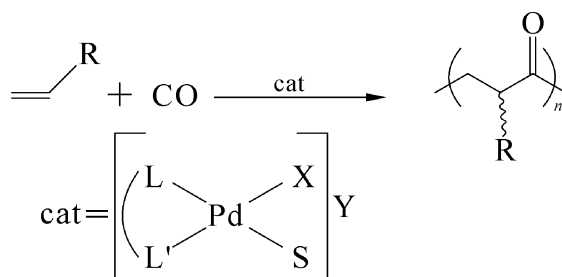
9.3.2.5 氧化羰基化反应

氧化羰基化是烯烃、醇在氧存在下进行的羰基化反应,催化剂与 Wacker 过程中的相同。



9.3.3 烯烃与一氧化碳共聚合

在钯配合物催化下,烯烃与一氧化碳可发生共聚合反应,得到热塑性树脂。该树脂具有烯烃、一氧化碳交替的间规结构,称为聚酮^[47]。当用乙烯时也会出现无规聚合物^[48]。



L=L' or L≠L' = P, N, O, S; S=MeOH, H₂O, CO, alkene, O=C(R)-; X=acyl, alkyl, H;
Y=OTs, CF₃CO₂, PF₆, BAr₄

该反应的催化活性物种是螯合配位的平面四边形的 Pd⁺ 配合物,用[Pd]-H 表示,反应的机理如图 9-9^[49]所示,与乙烯齐聚的 M-H 键机理相似,参阅 9.4.3.1 节。

- (1) 乙烯与[Pd]-H 配位并发生金属氢化反应,得到[Pd]-C 物种。
- (2) 一氧化碳配位、乙基迁移到羰基上。
- (3) 重复这样的反应得到聚酮。

(4) 水解,消除产物,形成[Pd]-OH。一氧化碳插入[Pd]-C 键后消除二氧化碳而完成催化循环。

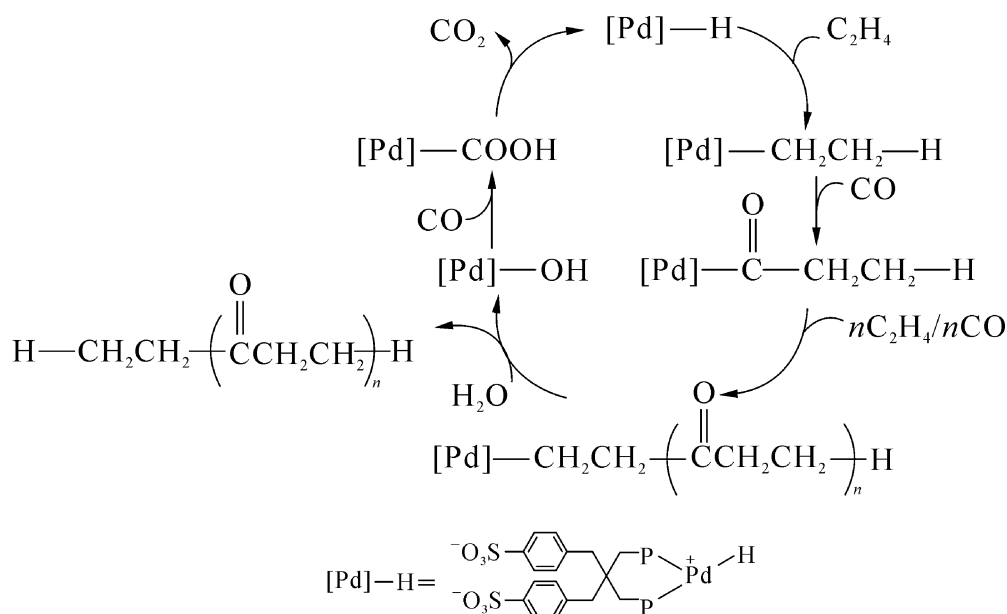


图 9-9 乙烯与一氧化碳共聚合机理

9.4 烯烃的催化聚合

烯烃的催化活化是配位催化重要领域,烯烃的高聚合是配位催化工业中产量最大的。烯烃的活化,参阅 3.4 节。

1953—1955 年间, K. Ziegler 发现 $\text{TiCl}_3/\text{Et}_3\text{Al}$ 体系在低压下可催化乙烯聚合反应。G. Natta 将此体系用作丙烯、二烯烃聚合催化剂, 得到等规聚合物。他们的工作开创了现代聚烯烃工业的新纪元。

9.4.1 茂金属有机配合物催化烯烃高聚合

1982—1985 年间 Kaminsky 发现 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{MAO}$ 体系是活性极高的乙烯高聚合催化剂, 国内俗称茂金属催化剂, 但它仍然属于 Ziegler-Natta 型催化剂^[50, 51]。它的特点如下:

1. 催化活性高

$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{MAO}$ 在 20°C 时催化乙烯聚合的活性可达 $10^6 \text{g(PE)}/[\text{g(Zr)} \cdot \text{h}]$, 最高活性可达 $10^8 \text{g(PE)}/[\text{g(Zr)} \cdot \text{h}]$, 比通常的 Ziegler-Natta 催化剂的活性高出两个数量级。

2. 催化剂结构明确

它是单一活性中心的催化剂, 容易进行化学修饰, 为调变聚合物特性、相对分子质量及其分布、共聚单体含量、立构规正度以及选择合适的反应条件提供了更多机会。

3. 均相催化

茂金属催化体系能溶于烃类溶剂, 是真正的均相催化聚合。由于催化活性高, 催化剂留

在聚合物中也不会造成污染,不存在产物与催化剂分离问题。

4. 适用范围广

茂金属体系催化丙烯聚合得到新型的间同立构聚丙烯;催化环烯烃非开环聚合;手性茂金属体系催化潜手性烯烃的不对称齐聚;含官能团的烯烃聚合等,这些是传统 Ziegler-Natta 型催化剂不易做到的。

9.4.1.1 茂金属配合物结构与催化活性

茂金属配合物的合成方法与结构,参阅 8.1.2 节。这里涉及的中心金属主要是第 4 族,常用的是锆。

1. 茂环上引入烷基取代基

$\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{MAO}$ 是最基本的茂金属催化体系。已有数以千计的文章、专利报道改进的茂金属配合物。表 9-12 是 $(\text{R}-\text{Cp})_2\text{ZrCl}_2$ 配合物中,茂环上的不同烷基取代基对催化性能的影响^[52]。

表 9-12 $(\text{R}-\text{Cp})_2\text{ZrCl}_2$ 中 R 对催化乙烯聚合性能的影响

序号	R	$A^{\text{①}}$	$M^{\text{②}}$	序号	R	$A^{\text{①}}$	$M^{\text{②}}$
1	H	1 490	290	7	3,5- $(\text{CH}_3)_2\text{PhCH}_2-$	1 120	590
2	PhCH_2-	140	340	8	$\text{PhMe}_2\text{Si}-$	129	420
3	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2-$	350	337	9	$\text{Ph}(\text{CH}_2)\text{Me}_2\text{Si}-$	529	260
4	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3-$	1 506	390	10	$n-\text{BuNHMe}_2\text{Si}-$	734	260
5	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4-$	4 970	270	11	$i-\text{PrNHMe}_2\text{Si}-$	680	230
6	$(\text{NaPh})\text{CH}_2-$	1 020	490	12	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NHMe}_2\text{Si}-$	670	140

① A = 活性, $(\text{kg}(\text{PE})/[\text{g}(\text{Zr}) \cdot \text{h}])$ 。

② M = 摩尔质量, $\text{kg} \cdot \text{mol}$ 。

从表 9-12 中数据可见,改变取代基,催化活性和摩尔质量都随之变化,而且呈现如下规律:

(1) 没有取代基的 $(\text{Cp})_2\text{ZrCl}_2$ 催化活性已很高。

(2) 环上有 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_n-$ 型取代基时,催化活性随 n 增大有很大变化。 $n=1, 2$ 时,催化活性大幅度下降; $n=3$ 与无取代基差不多; $n=4$ 又有大幅度提高。改变茂环上的取代基对摩尔质量影响不大。3,5- $(\text{CH}_3)_2\text{PhCH}_2-$ 也属此类型,只是两个甲基在苯环上,催化活性与它的同分异构体 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3-$ 差不多,但摩尔质量高出约 40%。

(3) 环上有 $\text{PhMe}_2\text{Si}-$ 型取代基时,催化活性随取代基相对分子质量增大而提高,含杂原子取代基都不如没有取代基的好。

2. 不同的“茂环”配体

不同茂环配体对催化性能的影响如图 9-10 所示。

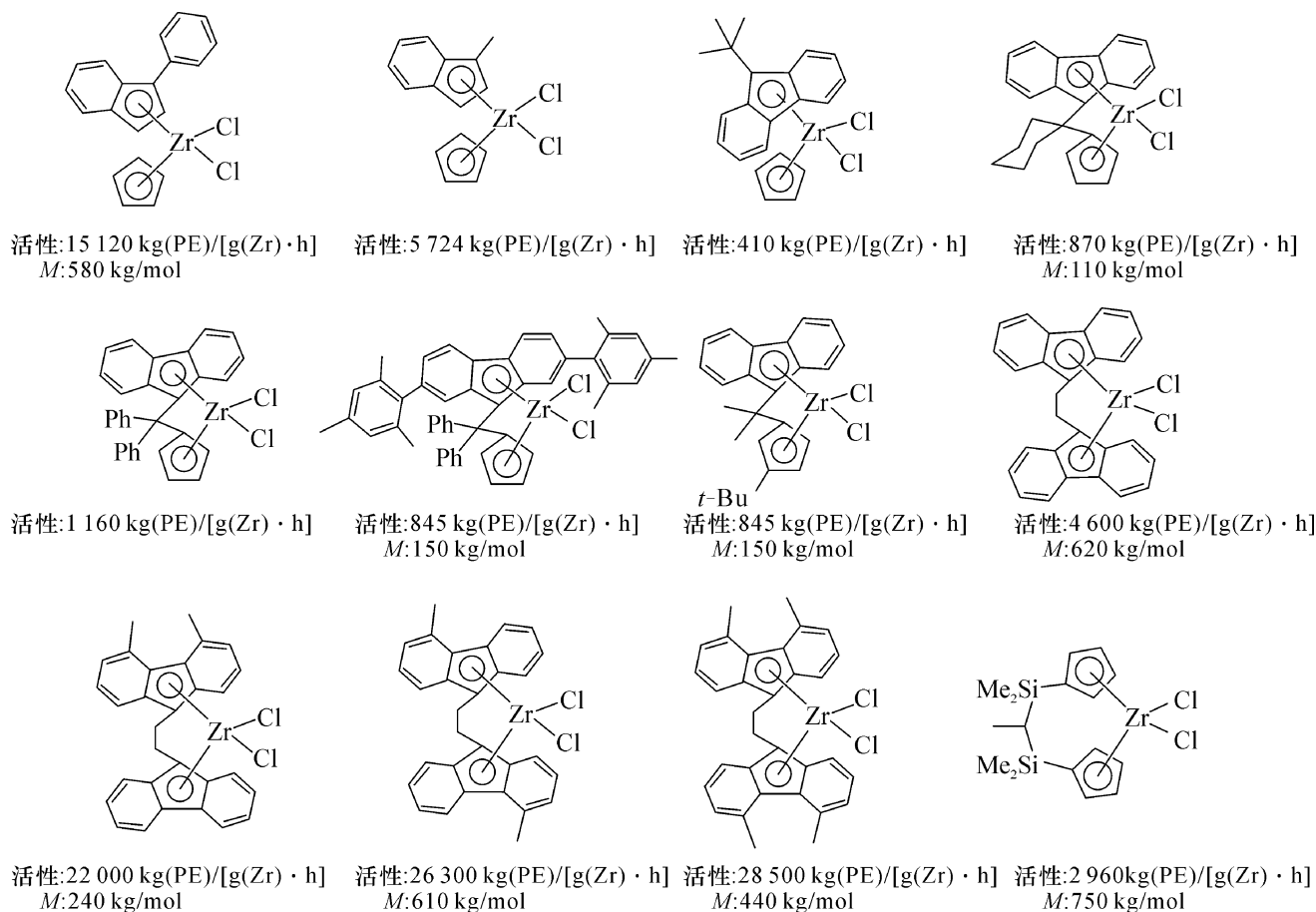


图 9-10 不同茂配体对催化剂性能的影响

从图 9-10 中数据可见:

(1) 一个茂基换成茚基, 催化活性有明显提高, 其中 1-苯基茚茂锆的催化活性是 1-甲基茚茂锆的 2.6 倍。但一个茂基换成芴基就不理想了, 而将茂和茚桥联, 催化活性可提高 1 倍。

(2) 两个取代茂环间桥联的茂金属催化活性都比未桥联的好。而且桥联基的碳数从“1”变成“2”, 其催化活性有较大提高, 但更多碳数的桥联基未见报道。

9.4.1.2 茂金属配合物分子对称性与产物结构

Brintzinger 研究了茂金属配合物分子对称性与聚合产物结构之间的关系^[53]:

- (1) C_2 和 C_1 对称的茂金属配合物催化剂可制备全同立构聚丙烯。
- (2) C_s 对称的茂金属配合物催化剂可制备间规的聚烯烃。
- (3) C_{2v} 对称的茂金属, 不管配体桥联与否, 环上是否有取代基都能催化丙烯聚合, 得到无规物。

9.4.1.3 茂金属工业催化剂

在 Kaminsky 工作的基础上,Exxon、Dow 和三井三家公司都有自己的茂金属工业催化剂,如图 9-11^[54-56]所示。

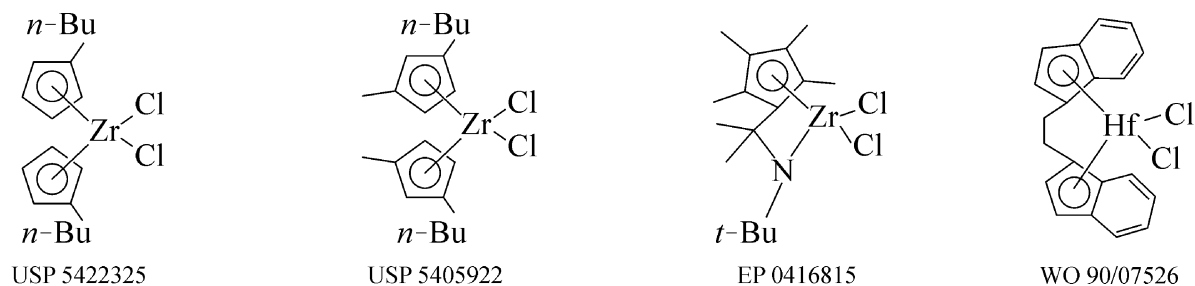


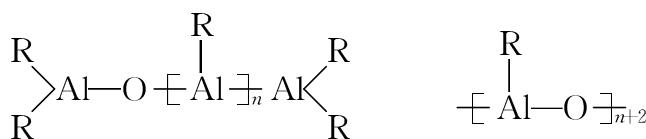
图 9-11 茂金属工业催化剂

其中,Exxon 采用取代茂环、非桥联茂锆作主催化剂;Dow 则使用氮杂环四甲基茂锆配合物;三井用铪为中心金属,桥联茚作配体。

9.4.1.4 茂金属催化体系中的助催化剂

茂金属催化体系属 Ziegler-Natta 型催化剂,需有助催化剂。通常使用“部分”水解的三甲基铝,称为甲基铝氧烷,用 MAO 表示,即 Methylaluminumoxane 的缩写。现在还有用一定比例其他烷基铝与三甲基铝混合后水解而得的改良甲基铝氧烷,用 MMAO 表示。由于烷基铝水解的技术要求高,很少有人自己去做,好在都有商品出售,只是较昂贵。这类助催化剂在催化体系使用的量很大,Al/Zr(mol)在 10^3 数量级。高氟芳基硼化合物、三苯甲基盐也可用作助催化剂且用量较小^[57]。

MAO 是一个复杂的混合物,它的结构及分布与水解方法和水解条件有直接关系。Kaminsky 提出 MAO 的基本结构有线性 and 环状两种^[58]:



其中 $n = 2 \sim 40$, R 在 MAO 中是甲基。

MAO 中铝和氧交替排列,其余是甲基。MAO 主要基本结构单元是 $[\text{Al}_4\text{O}_3\text{Me}_6]$,包括 4 个铝,3 个氧原子和 6 个甲基。铝原子在这种结构中是配位不饱和的,通常由 4 个基本结构单元缔合在一起形成簇笼,如图 9-12^[59]所示。它的平均相对分子质量为 $1\,200 \sim 1\,600$,溶于烃类溶剂。

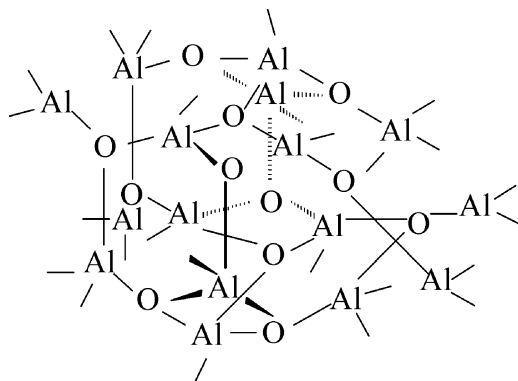


图 9-12 MAO 结构

9.4.1.5 茂金属/MAO 体系催化烯烃聚合的机理

目前,公认茂金属催化烯烃聚合的催化活性物种是茂锆正离子,它是 Cp_2ZrCl_2 与 MAO 反应生成的,如图 9-13 所示。

(1) Cp_2ZrCl_2 被 MAO 甲基化生成 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}(\text{CH}_3)$ 。它再与 MAO 反应脱去氯形成一个空配位边的茂锆阳离子 $\text{Cp}_2\text{Zr}^+(\text{CH}_3)$ 催化活性物种。

(2) 烯烃配位到该活性中心空着的配位位置上,并不断地插入 $\text{Zr}-\text{C}$ 键中生成聚乙烯。

(3) 通过 β -氢消除得到分子中有一个碳-碳双键的聚乙烯;消除产生的 $[\text{Zr}^+-\text{H}]$ 催化活性物种与乙烯发生锆氢化反应又生成 $\text{Cp}_2\text{Zr}^+(\text{C}_2\text{H}_5)$,完成催化循环,如图 9-13 左边所示。

(4) 另一种途径是通过链转移使催化活性物种再生,如图 9-13 右边^[60, 61]所示。

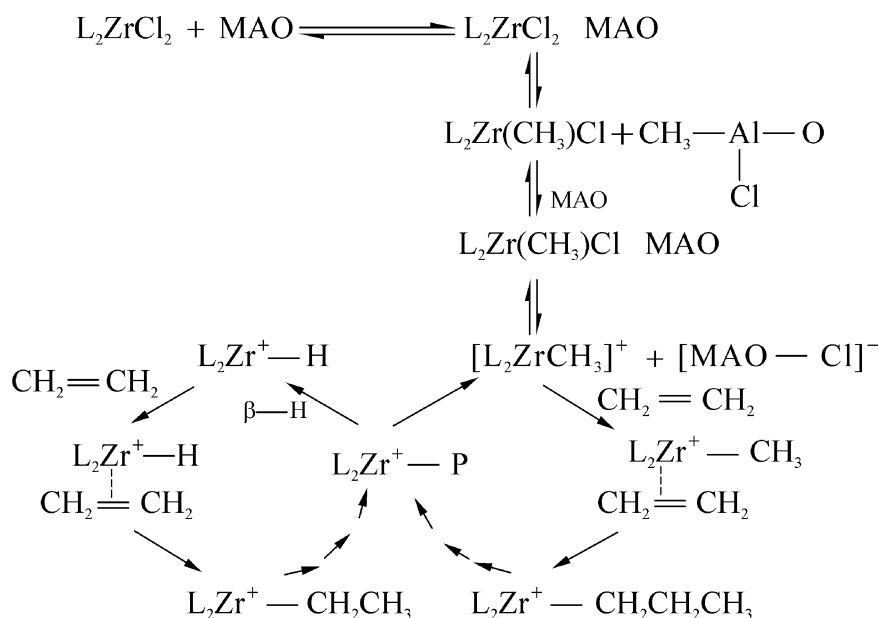
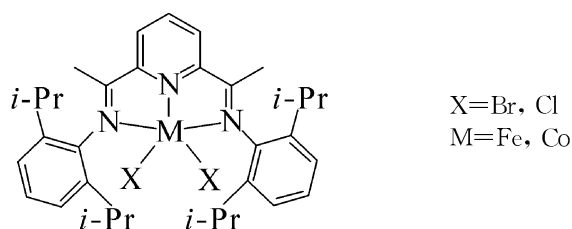


图 9-13 茂金属催化烯烃聚合的反应机理

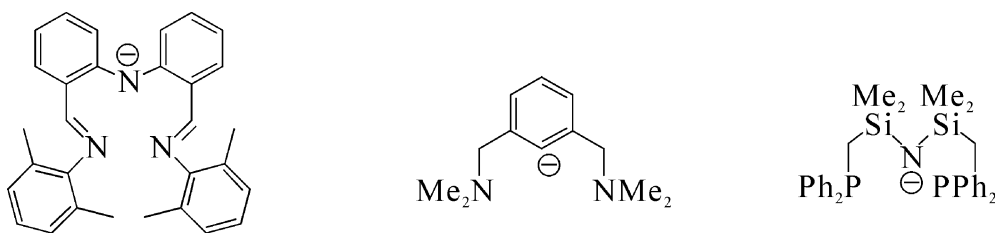
9.4.2 后过渡金属有机配合物催化烯烃高聚合

20 世纪 90 年代末,Gibson^[62, 63] 与 Brookhart^[64, 65] 同时独立报道了后过渡金属吡啶二亚胺配合物/MAO 是高效的乙烯聚合催化剂,打破了过去认为后过渡金属有机配合物只催化乙烯齐聚的观念。

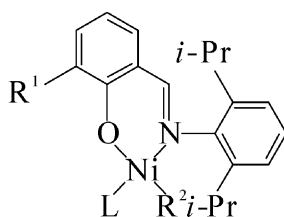
在催化反应时,吡啶-2,6-二亚胺配合物上的卤原子被甲基置换,乙烯插入这个 $\text{M}-\text{C}$ 键生成聚合物。由于亚胺氮原子上都连接着一个 2,6-二异丙苯取代基,且靠近中心金属,阻碍了 β -H 消除反应,结果得到了聚乙烯。



随后,日本三井化学公司合成了如下的改进型负离子型三齿配体,它们具有吡啶-2,6-二亚胺类似的结构^[66,67]。



含更多杂原子的双齿螯合配位的后过渡金属有机配合物已合成出来,如下图所示。它也能高效催化乙烯聚合并具有如下特点^[68]。



$R^1 = t\text{-Bu, Ph, 邻二氮菲, 蒽}; R^2 = \text{Me, Ph}; L = \text{NCMe, PPh}_3$

- (1) 催化活性可达 $3\,000\text{ kg}/[\text{mol}(\text{Ni}) \cdot \text{h}]$ 。
- (2) 对配合物进行化学修饰,可调控聚合物的结构和相对分子质量。
- (3) 属非 Ziegler-Natta 型催化剂,有时不需要 MAO。这不仅降低了催化剂的成本,而且也均为均相催化的复相化创造了条件。Mecking 还报道了该配合物在水相中催化乙烯聚合的结果^[69]。

后过渡金属催化剂比茂金属催化剂又有了进步,优点如下:

- (1) 催化活性与茂金属催化剂相当或更高,性能更稳定。
- (2) 产物相对分子质量可以通过变化配体上的基团而进行调节。
- (3) 催化剂对官能团的容忍性更好,更有利于烯烃与其他含官能团烯烃单体共聚,如用 Ni、Pd 有机配合物催化乙烯和丙烯酸甲酯类极性单体共聚,可得到了高相对分子质量的聚合物。

9.4.3 烯烃的齐聚反应

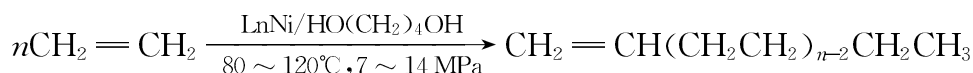
9.4.3.1 SHOP 乙烯齐聚^[70]

20 世纪 70 年代 Keim 等发现 $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Na}/\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ 体系最终形成可溶于 1,4-

丁二醇中的 P-O 双齿配位的零价镍配合物。它催化乙烯齐聚得到直链高碳 α -烯烃, 这就是著名的 SHOP (Shell High Olefin Process) 法。由于催化剂溶在极性溶剂中, 产物基本不溶, 它们处在两个“互不相溶”的液相中, 在强烈搅拌下进行反应, 通过静置、相分离使催化剂与产物分开, 克服了配位催化催化剂与产物难分离的缺点, 成为配位催化发展史上一个重要的里程碑。

1. 乙烯齐聚

乙烯齐聚在较温和的条件下进行, 反应速度很快。



SHOP 法催化剂是非 Ziegler-Natta 型催化剂, 它不需要助催化剂。Keim 等提出反应的催化活性物种是 Ni-H 配合物, 机理如图 9-14 所示。

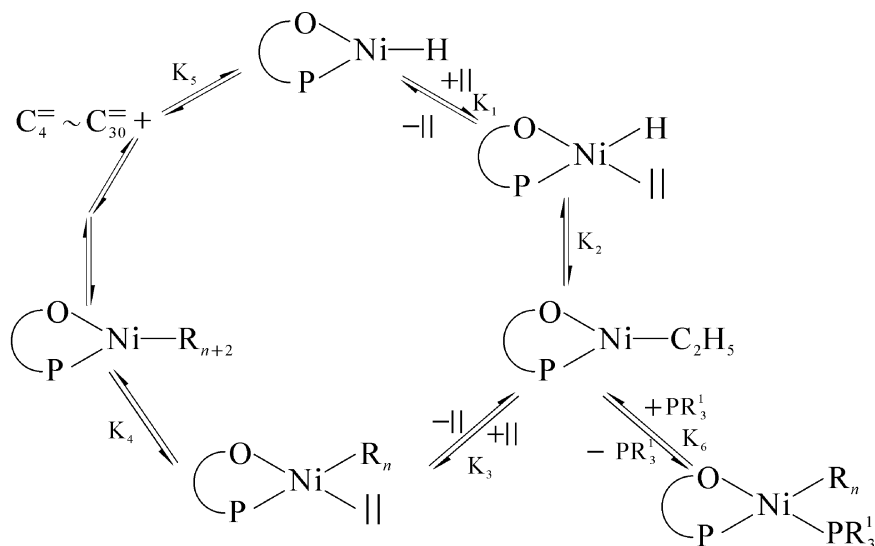


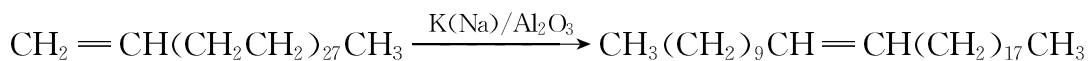
图 9-14 乙烯齐聚的 M-H 键机理

- (1) 镍配合物 β -H 消除生成 Ni-H 催化活性物种, 并与烯烃配位。
- (2) 发生镍-氢化反应生成 Ni-C 键, 乙烯不断插入 Ni-C 键而得到聚合物。
- (3) 在镍上的烷基发生 β -氢消除反应, 得到不同相对分子质量的 α -烯烃, 习惯上称为直链高碳 α -烯烃。

Keim 等研究了 P-O, O-O, P-N, P-P 配体对镍配合物催化性能的影响, 结果还是 P-O 双齿配体与 Ni 形成稳定的五元环或六元环配合物效果更好。

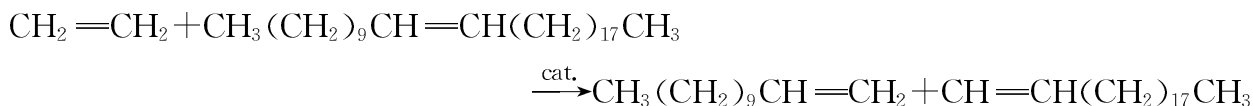
2. 异构化反应

SHOP 法生产的直链高碳 α -烯烃是一个混合物, 产物按 Flory-Schultz 分布, 即碳链愈长含量愈少, 这就不可避免地产生一些没有市场需求的 α -烯烃。另外, SHOP 法产物的直链度很高, 但内烯烃含量也不少, 它们的用途也很有限。为此, 分离出当年有市场需求的 α - $\text{C}_{12} \sim \text{C}_{16}$ 后, 将 α - $\text{C}_{4} \sim \text{C}_{10}$ 和 α - C_{18} 以上在碱性催化剂作用下异构化为双键处在不同位置的内烯烃, 然后进行交互置换反应。



3. 交互置换反应

SHOP 法使用钨、钼、铌、Ziegler-Natta 型催化剂,通过交互置换反应将上述内烯烃转变成有市场需求的中等相对分子质量的烯烃,参阅 7.4.1 节。例如,

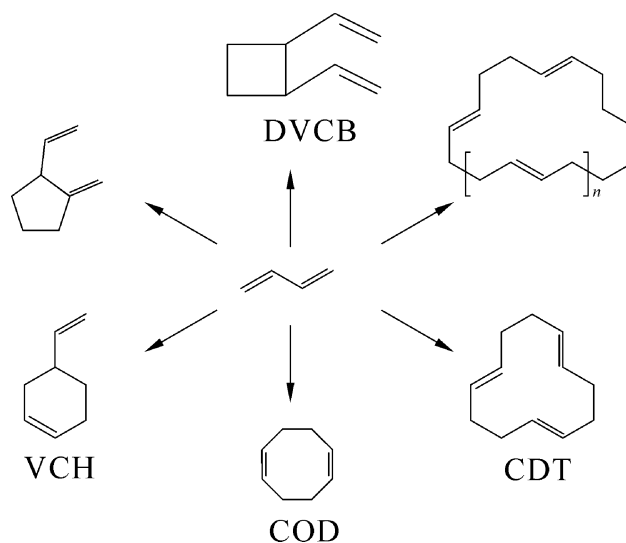


如此循环,理论上 SHOP 可以将原料完全转变成有用的产品,成为绿色化工的典型范例。但 SHOP 法由乙烯齐聚、烯烃异构化及交互置换三个反应组成,路线长,能耗大,只有在大规模生产、能量得到充分利用时才能很好地发挥经济效益。

9.4.3.2 共轭二烯烃的环齐聚

1. 共轭二烯烃的环齐聚反应

Wilke 用零价镍的叔膦配合物催化 1,3-丁二烯环齐聚得到图 9-15 所示的各种环烯烃^[71]。



VCH=乙烯基环己烯;COD=环辛二烯;CDT=环十二三烯;DVCB=二乙烯基环丁烷

图 9-15 1,3-丁二烯环齐聚产物

除 1,3-丁二烯外,其他的二烯烃,如异戊二烯、1,3-戊二烯、2,3-二甲基丁二烯、1,3-己二烯,甚至 1-乙烯基环戊烯都能发生环齐聚反应,只是反应速度较慢、产物更复杂。Ti、Mn、Cr、Fe、Co、Ni、Pd 等有机配合物都能催化环齐聚反应,其中镍配合物研究较多。

2. 共轭二烯烃环齐聚反应机理

Wilke 等成功地分离出了镍配合物催化 1,3-丁二烯环齐聚的反应中间物并用现代物理方法确定它是两分子 1,3-丁二烯与零价镍配合物。由此而提出的反应机理很有说服力^[72]。

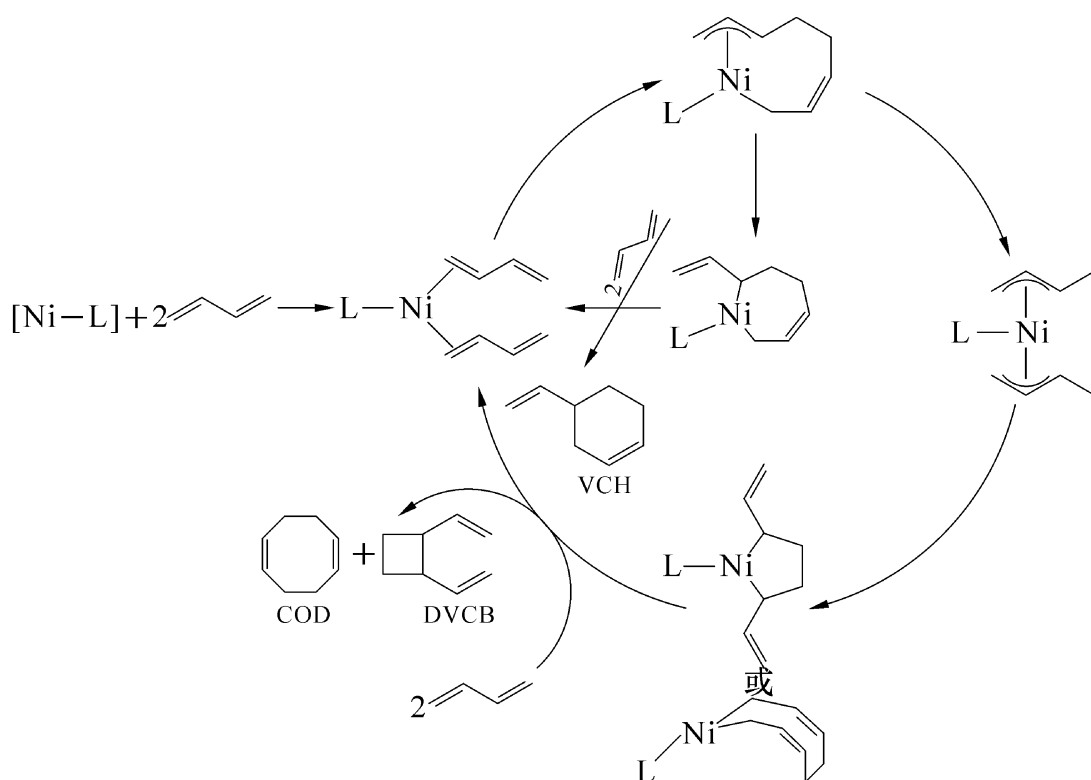


图 9-16 镍配合物催化下 1,3-丁二烯环齐聚机理

在碱性配体存在下,1,3-丁二烯环齐聚按图 9-16 的机理进行。催化活性及 CDT、COD、VCH 及 DVCB 的选择性都由所用配体的电子和空间的性质决定。如用 (*o*-PhC₆H₄O)₃P 配体,COD 的选择性达 96%,其他配体的作用如表 9-13 所示。

表 9-13 镍配合物催化 1,3-丁二烯环齐聚产物选择性与配体间的关系

序号	配体	VCH	COD	DVCB	>C ₁₂	TON/[g·g ⁻¹ (Ni)·h ⁻¹]
1	Ph ₃ AS	5.8	17	60	14	20
2	Cy ₃ P	40	41	14	4.8	35
3	Ph ₃ P	27	64	6.0	2.8	180
4	(PhO) ₃ P	7.4	81	9.2	2.3	100
5	(<i>o</i> -PhC ₆ H ₄ O) ₃ P	3.1	96	0.2	0.2	780
6	(<i>p</i> -PhC ₆ H ₄ O) ₃ P	6.9	65	18	9.6	75

9.4.3.3 茂金属有机配合物催化烯烃齐聚

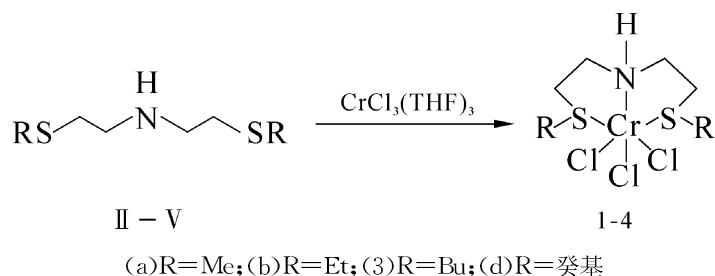
Bergman 用 Cp₂ZrCl₂/MAO 催化 1-丁烯、1-己烯和 1-庚烯齐聚,转化率 75%~90%;催化 1-戊烯二聚的转化率在 80%以上;Cp₂ZrCl₂/MAO 催化乙烯齐聚时产物中 C₄~C₁₈ 烯烃占 73%,C₁₈ 以上烯烃为 27%^[73]。

何仁、王梅等用 Cp₂ZrCl₂/Ph₂CHCOONa/EAO(乙基铝氧烷)催化乙烯齐聚时,不仅得到了正常的直链 α-烯烃,还发现由三分子乙烯组成的亚甲基环戊烷^[74]。

何仁等研究了 Salen 钴 $[\text{CoCl}_2(\text{Ph}_2\text{C}=\text{o}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{CPh}_2)]/\text{EAO}$ 催化乙烯齐聚,催化活性为 $1.30 \times 10^5 \text{ g}/[\text{mol}(\text{Co}) \cdot \text{h}]$, $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ 烯烃的选择性为 94.4%, $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ 直链 α -烯烃选择性为 87.2%。特点是使用乙基铝氧烷做助催化剂且 $\text{Al}/\text{Zr} = 200$ ^[78]。

9.4.3.5 铬配合物催化乙烯三聚和四聚

随着共聚聚乙烯市场逐渐扩大,乙烯三聚合成 1-己烯、四聚合成 1-辛烯的研究受到重视。20 世纪 80 年代联碳公司首先报道用铬配合物/ BAO (水解 $\text{t-Bu}_3\text{Al}$)催化乙烯三聚,但选择性还不令人满意^[79]。随后,Phillips 公司在上述体系中加入吡咯^[80],BP 公司加入双膦^[81]及 Sasol 公司加入混合杂原子配体^[82]。Keim 等报道用 S,N 三齿配体与无水三氯化铬配位,得到一个新的铬配合物,它不仅价格便宜,对空气不敏感,而且性能良好^[83]。



X 射线单晶分析证明,该配合物的结构如图 9-17 所示。

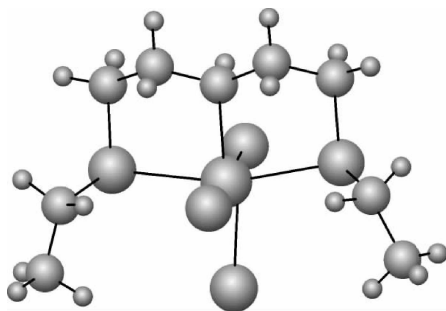


图 9-17 铬配合物($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$)结构

在无需任何助催化剂的条件下这个配合物就可催化乙烯三聚,结果如表 9-15 所示。

表 9-15 铬配合物催化乙烯三聚

序号	R	时间/h	聚乙烯/%	己烯/%	1-己烯/%	TOF/ h^{-1}	TON
1	(a)	0.5	0.11	94	99.7	77 050	38 530
2	(b)	0.5	0.66	94	99.7	75 260	37 630
3	(c)	0.5	0.97	93	99.3	95 470	47 730
4	(a)	1	0.32	95	99.8	49 400	49 400
5	(b)	1	0.27	95	99.7	59 780	59 780
6	(c)	1	0.50	93	99.7	59 220	59 220

从表 9-15 中数据看,活性和选择性已不错。如在上述铬配合物中再加 MAO 助催化剂,活性和选择性都有明显提高,结果如表 9-16 所示。

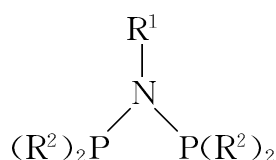
表 9-16 在 MAO 存在下铬配合物催化乙烯三聚

序号	R	Cr/ μmol	Al/Cr(mol)	压力/MPa	聚乙烯/%	己烯/%	1-己烯/%	TOF(h^{-1})
1	(b)	4.6	280	3.0	0.16	98.4	99.7	298 900
2	(b)	4.3	120	3.0	0.38	97.1	99.8	104 870
3	(b)	12.0	200	5.0	0.10	98.0	99.7	211 820
4	(b)	20.0	120	3.0	0.14	96.6	99.6	113 550
5	(b)	20.0	280	3.0	0.14	96.7	99.6	190 560
6	(b)	20.0	120	7.0	1.15	96.4	99.7	86 480
7	(d)	12.0	100	4.5	0.30	97.2	99.7	263 757
8	(d)	12.0	30	4.5	1.51	97.4	99.7	147 619
9	(d)	8.0	50	4.5	1.11	98.7	99.8	153 482

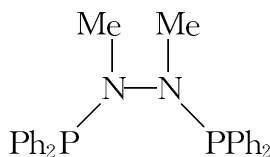
当 $\text{Al/Cr} = 280(\text{mol})$ 时, $\text{TOF} = 298\,900\text{h}^{-1}$,己烯的选择性达 98.4%,其中 1-己烯的选择性达 99.7%。但是,乙烯三聚合成 1-己烯还有一些工程问题尚待解决。

最近,Bolmann 等又报道了铬配合物催化乙烯四聚合成 1-辛烯,使用的配体如表 9-17^[84]所示。

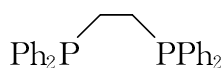
表 9-17 乙烯四聚合成 1-辛烯催化剂配体



- 1: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ 6: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 2\text{-Naphthyl}$
 2: $\text{R}^1 = \text{Pentyl}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ 7: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 4\text{-Biphenyl}$
 3: $\text{R}^1 = \text{Cyclohexyl}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ 8: $\text{R}^1 = \text{iPr}, \text{R}^2 = 2\text{-Thiophenyl}$
 4: $\text{R}^1 = \text{Pr}, \text{R}^2 = \text{Ph}$ 9: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Et}$
 5: $\text{R}^1 = \text{Ph}, \text{R}^2 = \text{Ph}$



10



11

催化剂由 $\text{Cr}(\text{THF})_3\text{Cl}_3$ 加 2 倍上述配体,MAO 为助催化剂, $\text{Al/Cr} = 300$,甲苯中反应 30 min。用这类配合物催化乙烯四聚的结果,如表 9-18 所示。

从表 9-18 中数据看,催化活性很好,但辛烯选择性最高也只有 68.3%,其中 1-辛烯 98.8%。虽然,这个结果并不理想,但这是一个有益的尝试。

表 9-18 铬配合物催化乙烯四聚

序号	压力/MPa	温度/°C	TOF/h ⁻¹	聚乙烯/%	选择性/%			
					己烯	1-己烯	辛烯	1-辛烯
1	3	65	26 500	1.4	24.8	39.4	59.0	94.1
2	3	65	43 600	0.3	24.9	54.7	58.1	96.8
3	3	65	8 050	0.5	32.1	86.1	59.4	99.3
4	3	65	11 700	0.3	32.7	86.5	60.6	99.2
5	3	65	8 570	0.4	27.3	67.8	61.6	97.8
6	3	65	52 600	1.3	26.0	38.7	54.2	93.4
7	3	65	30 800	1.8	22.9	38.6	56.1	95.3
8	4	45	272 400	1.1	16.9	70.3	68.3	98.8
9	4	45	17 200	2.4	16.6	42.5	60.3	96.6
10	4	45	4 400	13.6	16.8	64.6	45.2	97.4
11	4	45	26 200	8.0	25.2	69.6	58.8	98.4

直链 α -烯烃是重要的化工原料。1-C_{4~8} 烯烃用于线性低密度聚乙烯(LLDPE)和高密度聚乙烯(HDPE)的共聚单体,可大大提高共聚物的抗撕裂强度、抗冲击强度和使用寿命等,其中 1-己烯、1-辛烯的效果更好。

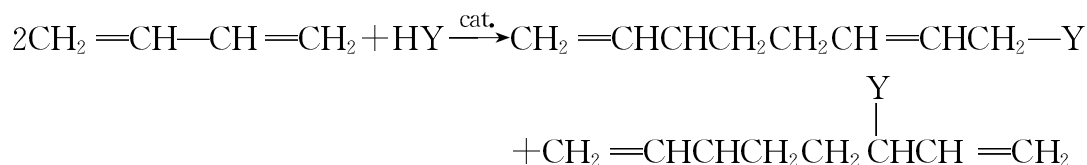
由 1-C_{10~12} 齐聚合成的润滑油,耐温变性能好,倾点低、黏度指数高、化学和热稳定性好。用在高级汽车,特别是军用机械和航天器的润滑。

1-C_{6~10} 烯烃经氢甲酰化、加氢可制得直链 C_{7~11} 醇。它们是重要的增塑剂醇,挥发性小、光稳定性和氧化稳定性好,制成的塑料在低温下柔软性好。

1-C_{12~16} 合成的洗涤剂、表面活性剂,去污力强、生物降解性能好。

9.4.4 共轭二烯烃的调聚合反应

共轭二烯烃的调聚合反应是指共轭二烯烃在发生二聚或齐聚反应的同时加成一个亲核试剂的反应^[85]。



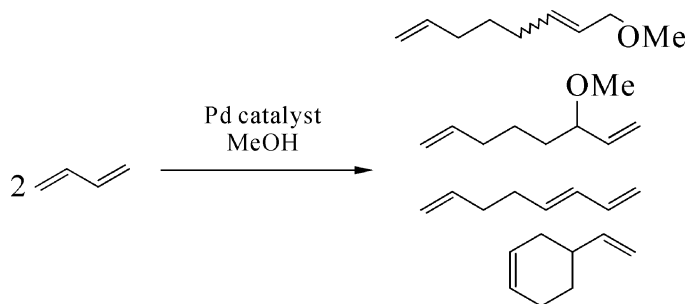
式中, HY 代表亲核试剂,如醇、酚、羧酸、无机酸、水等含 O—H 键的;氨和伯、仲胺等含 N—H 键的以及含活泼 C—H、C=X(CO₂)键的化合物。调聚合反应主要用离子型铈、钪

有机配合物作催化剂,在极性溶剂中进行。

在有机化学中只讨论烯烃的亲电加成反应,但烯烃与缺电子的过渡金属有机配合物配位后,双键电子云密度下降,也可发生亲核加成反应。调聚合反应不仅增长了碳链而且官能团化,是有用的有机合成方法。

9.4.4.1 共轭二烯烃与含 O—H 键化合物的调聚合反应

含 O—H 键化合物与 1,3-丁二烯反应生成 1-位和 3-位的调聚合产物。副产物有 1,3-丁二烯与 O—H 键的简单加成产物及 1,3-丁二烯的齐聚、环齐聚等产物。



水与 1,3-丁二烯调聚合反应是合成正辛醇的一个方法,但水是很弱的亲核试剂,产率不高。Atkins 发现钯有机配合物催化该反应时二氧化碳的助催化作用,辛二烯醇产率超过 80%。他认为二氧化碳、水与 1,3-丁二烯首先形成不饱和辛二烯醇的碳酸半酯,它是不稳定的,在极性溶剂中迅速分解成不饱和辛醇,放出二氧化碳^[86]。

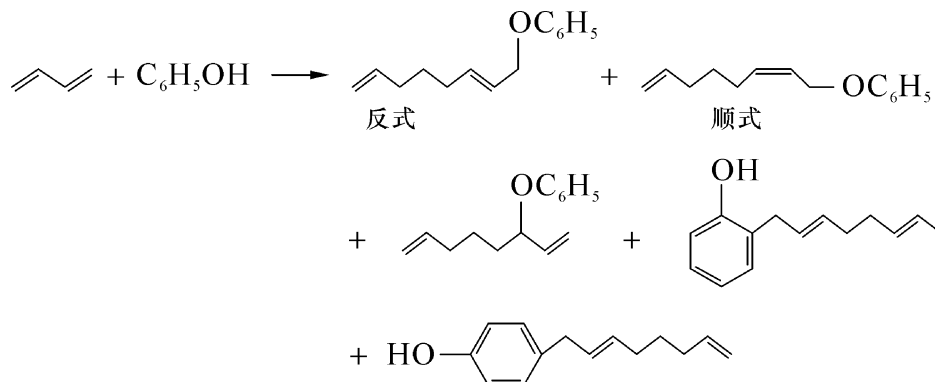
低碳伯醇很容易与 1,3-丁二烯发生调聚合反应,主产物是不饱和醚,产率很高,结果如表 9-19^[87]所示。

表 9-19 各种醇与 1,3-丁二烯调聚合反应

序 号	ROH	产率/%	1-位调聚物/%	3-位调聚物/%	齐聚物/%
1	CH ₃ OH	100	78	10	12
2	C ₂ H ₅ OH	100	69	7	24
3	<i>n</i> -C ₃ H ₇ OH	100	58	7	35
4	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	100	58	6	36
5	<i>i</i> -C ₄ H ₉ OH	100	54	2	46
6	<i>s</i> -C ₄ H ₉ OH	71	10	—	90
7	<i>t</i> -C ₄ H ₉ OH	69	—	—	67
8	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ OH	85	32	—	68
9	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ OH	25	4	—	96

从表 9-19 可见,反应活性是:短链醇>长链醇;伯醇>仲醇>叔醇。不饱和醇的活性较低,如烯丙醇与 1,3-丁二烯反应只得到 46%的调聚物;丙炔醇则不发生反应;氟代醇的反应能力很高。

共轭二烯烃与酚的调聚合反应,除得到不饱和酚醚外,因 Friedel - Crafts 反应还生成邻、对位烃基酚^[88]。



9.4.4.2 共轭二烯烃与含 N—H 键化合物的调聚合反应

氨及其衍生物是典型的亲核试剂,它们很容易与共轭二烯烃发生调聚合反应,得到不饱和和胺。异戊二烯分子是“不对称的”,它与胺反应会生成四种异构体,其中,头-头(b)产物最难得。在 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{COD})]\text{BF}_4$ /叔膦体系催化下,头-头产物选择性最高达 83.5%,结果如表 9-20^[89]所示。

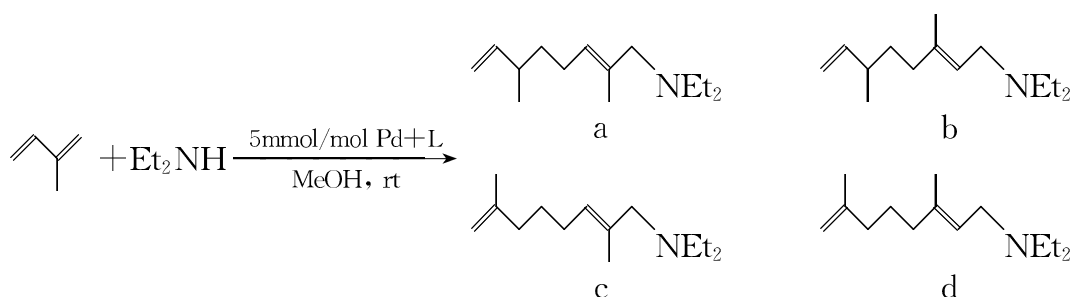


表 9-20 异戊二烯与二乙基胺调聚合反应

序号	配体	溶 剂	转化率/%	a/%	b/%	c/%	d/%
1	PEt_3	MeOH	100	55.9	16.7	21.5	5.8
2	PBu_3	MeOH	37	45.8	32.4	16.5	5.3
3	P^iBu_3	MeOH	32	43.6	12.8	36.4	7.2
4	PCy_3	MeOH	100	56.6	9.6	29.2	4.6
5	$\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_3$	MeOH	48	45.9	19.5	23.8	10.8
6	PEt_2H	MeOH	100	53.8	27.9	13.7	4.5
7	PPh_3	MeOH	100	45.9	9.9	27.1	17.1
8	dppp	MeOH	43	46.9	5.3	31.3	16.5
9	$\text{P}(4-\text{ClC}_6\text{H}_4)_3$	MeOH	100	41.7	4.7	26.8	26.8

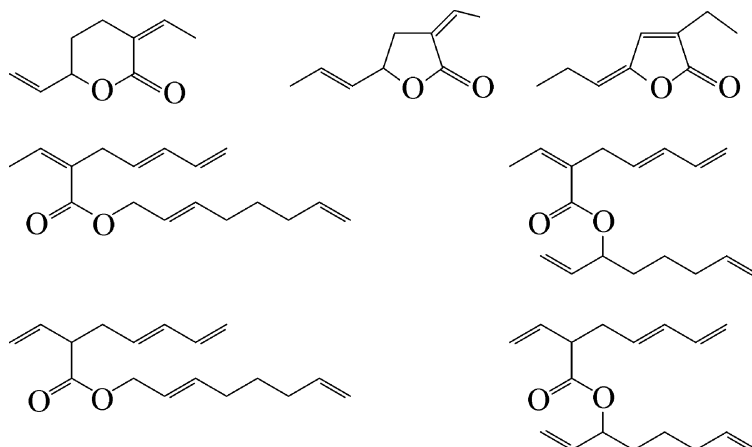
续 表

序号	配 体	溶 剂	转化率/%	a/%	b/%	c/%	d/%
10	P(4 - ClC ₆ H ₄) ₃	MeOH	72	16.4	19.0	34.7	29.8
11	P(4 - ClC ₆ H ₄) ₃	C ₆ H ₅ Me	100	27.8	2.0	38.1	32.1
12	P(4 - ClC ₆ H ₄) ₃	THF	100	31.2	2.0	34.2	32.6
13	P(4 - tolyl) ₃	MeOH	100	50.6	10.1	27.3	12.0
14	P(2 - tolyl) ₃	MeOH	100	52.7	21.8	18.7	7.7
15	P(2 - furyl) ₃	MeOH	80	40.4	8.2	24.0	27.4
16	P(2 - furyl) ₃	C ₆ H ₅ Me	12	20.8	2.6	40.9	35.8
17	P(2 - furyl) ₃	THF	54	38.8	3.3	27.9	29.9
18	P(C ₆ F ₅) ₃	MeOH	0				
19	P(OMe) ₃	MeOH	100	39.8	3.4	29.1	27.5
20	P(OMe) ₃	C ₆ H ₅ Me	100	19.5	21.3	18.6	40.6
21	P(OMe) ₃	THF	100	27.8	2.4	31.3	38.5
22	P(OCH ₂ CF ₃) ₃	MeOH	100	50.5	13.2	24.0	12.3
23	P(OPh) ₃	MeOH	100	43.1	5.1	27.9	23.9
24	P(OPh) ₃	C ₆ H ₅ Me	23	13.4	5.3	56.0	25.3
25	P(OPh) ₃	THF	16	15.4	4.1	45.4	35.0
26	P(OSiMe ₃) ₃	MeOH	73	13.5	76.1	0	10.3
27	P(OSiEt ₃) ₃	MeOH	28	41.2	19.6	29.7	9.2
28	P(SiMe ₃) ₃	MeOH	<1				
29	AsPh ₃	MeOH	71	26.7	32.6	31.1	9.6
30	P(O - 2 - t-BuC ₆ H ₄) ₃	MeOH	28	20.2	15.2	49.3	15.2
31	P(2 - OMe - C ₆ H ₄) ₂ Ph	MeOH	100	52.3	18.2	22.4	6.9

从表 9-20 中可见,碱性适中,空间角较大的叔膦对反应有利,多数使用甲醇为溶剂。在 9.4.4.1 节中刚介绍过甲醇与 1,3-丁二烯的调聚合反应,为什么在这个反应中还选它作溶剂呢?除甲醇对催化剂和底物都有较好的溶解度外,二乙基胺的亲核性比它强得多,异戊二烯的反应性能比 1,3-丁二烯弱得多,所以甲醇并没有参与反应。

9.4.4.3 共轭二烯烃与 C=X 键化合物的调聚合反应

含 C=X 键化合物,如醛、酮、席夫碱、异腈等也都能与 1,3-丁二烯发生调聚合反应,但不太重要,故只介绍共轭二烯烃与 CO₂ 的调聚合反应。



1978年 Mosco 用钯有机配合物催化 CO₂ 与 1,3-丁二烯反应得到 7 个调聚产物:3 个由两分子 1,3-丁二烯与一分子 CO₂ 组成的环状内酯、4 个由四分子 1,3-丁二烯与一分子 CO₂ 组成的不饱和羧酸酯。其中,δ-内酯是热力学上最稳定的,它经常是主产物;γ-内酯次之。动力学研究证明,反应初期主要生成 γ-内酯,然后再异构成 δ-内酯,这两个化合物间存在着一个平衡。四分子 1,3-丁二烯与一分子 CO₂ 组成的不饱和羧酸酯的热稳定较差,经常在反应产物中找不到它们^[90]。

除 Pd 之外,离子型 Rh、Ru、Ni 有机配合物也是常用的催化剂。表 9-21 列出了在钯配合物催化下 CO₂ 与丁二烯调聚合反应结果。

表 9-21 钯配合物催化下 CO₂ 与丁二烯的反应

序号	催化剂	第三组分	温度/℃	时间/h	内酯/%	酯/%	二聚/%
1	Pd(acac) ₂	P(<i>i</i> -Pr) ₃	90	15	40.3	1.3	
2	[Pd(PPh ₃) ₂ Bq]	NEt ₃ , H ₂ O	60	15	62.3	0.9	22
3	[Pd(PPh ₃) ₂ Bq]	PPh ₃ , EP+Hq+Bq	60	18	81	3.5	2.6
4	(η ³ -2-MeC ₃ H ₄)Pd(OAc)	P(<i>i</i> -Pr) ₃	70	20	27	19	25

在 Rh(CH₂=CH₂)(acac) 的催化下 CO₂ 与 1,3-丁二烯调聚合反应得到 5 个环状内酯,其中 2 个由三分子 1,3-丁二烯与一分子 CO₂ 组成的 γ-和 δ-内酯,以及 3 个由两分子丁二烯与一分子 CO₂ 组成的 γ-和 δ-内酯^[91]。

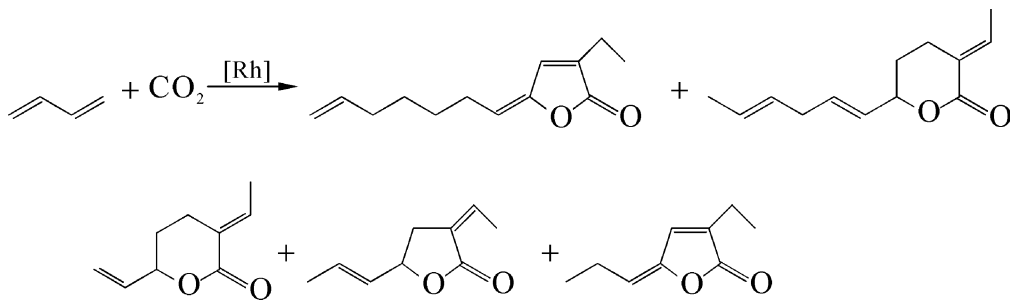


图 9-18 调聚合反应机理

(1) Wilke 已证明两分子 1,3-丁二烯置换过渡金属配合物上的配体而配位,经偶联生成 η^3, η^3 或 η^3, η^1 型配合物,这两个配合物间存在着一个平衡。

(2) 这两个配合物中, 由于 π 电子部分地填充到了过渡金属空着的 d 轨道中, 使烯烃碳原子上的电子云密度下降而易被亲核进攻。用标记原子方法证明, 质子总是进入 6 位, 负离子进攻 1, 3 或 8 的哪一位由催化剂的特性决定。

(3) 配体把产物置换下来完成催化循环。

参考文献

- [1] Vaska L, Diluzio J W. *J Am Chem Soc*, 1963,84:679.
- [2] Dedieu A, Strich A. *Inorg Chem*, 1979,18:2940.
- [3] Kubas G J, Ryan R R, Swanson B I, et al. *J Am Chem Soc*, 1984,106:451.
- [4] Crabtree R H, Lavin M. *Chem Commun*, 1985:794.
- [5] Kohli M, Lewis D J, Luck R L, et al. *Inorg Chem*, 1994,33:879.
- [6] Crabtree R H, Lavin M J. *Chem Commun*, 1985:1661.
- [7] Baker M V, Field L D, Young D J. *Chem Commun*, 1988:546.
- [8] Bautista M T, Cappellani E P, Droin S D, et al. *J Am Chem Soc*, 1991,113:4876.

- [9] (a) Kubas G J, Ryan R R, Wroblewski D A. *J Am Chem Soc*, 1986,108:1339;
(b) Khalsa G R K, Kubas G J, Unkefer C J, et al. *J Am Chem Soc*, 1990, 112:3855.
- [10] James B R. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. Pergamon, Oxford: 1982.
- [11] Halpern J, Okamoto T, Zakhariyev A. *J Mol Catal*, 1977,2:65.
- [12] Wrighton M, Schroeder M A *J Am Chem Soc*, 1973,95:5764.
- [13] Esteruelas M A, Ore L A, Valero C. *Organometallics*, 1992,11:3362.
- [14] Bart S C, Suzanne C B, Chirik P J. *J Am Chem Soc*, 2003,125:886.
- [15] Lau C P, Cheng L. *Inorg Chim Acta*, 1992,195:133.
- [16] (a) Coperet C, Adolfsson H, Sharepless K B. *Chem Commun*, 1997:1565;
(b) Bratz M, Bullock W H, Overman L E, et al. *J Am Chem Soc*, 1995,117:5958;
(c) Nemoto T, Kakei H, Gnanadeskian V, et al. *J Am Chem Soc*, 2002, 124:14544.
- [17] Knifton J F. *J Org Chem*, 1976,41:1200.
- [18] Deshpande R M, Mahajan A N, Diwakar M M, et al. *J Org Chem*, 2004,69:4835.
- [19] 吴越. *应用化学*, 1983,1:1.
- [20] Iwahama T, Hatta G, Sakaguchi S, et al. *J Chem Soc Chem Commun*, 2000:163.
- [21] Takai T, Yamada T, Mukaiyama T. *Chem Lett*, 1990:1657.
- [22] (a) Kaku Y, Otsuka M, Ohno M. *Chem Lett*, 1989:611.
(b) Ito S, Inoue K, Mastumodo M. *J Am Chem Soc*, 1982,104:450.
- [23] Klement I, Lütjens H, Knochel P. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997,36:1454.
- [24] (a) Groves J T, Quinn R. *J Am Chem Soc*, 1985,107:5790;
(b) Scharbert B, Zeisberger E. Paulus E. *J Organomet Chem*, 1995,493:143.
- [25] Phillips F C. *Am Chem J*, 1894,16:255.
- [26] (a) Smidt J, Hafner W, Jira R, et al. *Angew Chem*, 1959,71:176;
(b) Smidt J, Sieber R. *Angew Chem*, 1959,71:626.
- [27] Brink G J T, Arends I W C E, Papadogianakis G, et al. *Appl Catal A: Gen*, 2000, 194 – 195:435.
- [28] Moiseev I I, Vargaftif M N, Syrkin Y K. *Dokl Akad Nauk SSSR*, 1960,133:377.
- [29] Larock R C, Hightower T R. *J Org Chem*, 1993,58:5298.
- [30] Backvall J E, Hopkins R B, Grennberg H, et al. *J Am Chem Soc*, 1990,112:5160.
- [31] Wang R M, Hao C J, Wang Y P, et al. *J Mol Catal A: Chem*, 1999,147:173.
- [32] Lyons J E, Ellis P E, Myers H K. *J Catal*, 1995,155:59.
- [33] Evans S, Smith J, R, L. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 2000,2:1541.
- [34] Hata E, Takai T, Yamada T, et al. *Chem Lett*, 1994:1849.
- [35] Irie R, Masutani K, Katsuki T. *Synlett*, 2000:1433.

- [36] Yamada T, Takahashi K, Kato K, et al. Chem Lett, 1991:641.
- [37] Rölen O. DE 849 548[P]. 1938.
- [38] Botteghi C, Ganzerla R, Lenarda M, et al. J Mol Catal, 1987,40:129.
- [39] Piacenti F, Bianchi M, Frediani P, et al. J Organomet Chem, 1991,417:77.
- [40] Kalck P, Peres Y, Jenck J. Adv Organomet Chem, 1991,32:121.
- [41] Cornils B, Kuntz E G. J Organomet Chem, 1995,502:177.
- [42] Brown C K. Wilkinson G. J Chem Soc (A), 1970:2753.
- [43] Smith B L, Torrence G P, Aguilo A, et al. US 5001259[P]. 1991.
- [44] Howard M J, Jones M D, Roberts M S, et al. Catal Today, 1993,18:325.
- [45] Eby R T, Singleton T C. Appl Ind Catal, 1983,1:275.
- [46] Baker E C, Hendricksen D E, Eisenberg R. J Am Chem Soc, 1980,102:1020.
- [47] (a) Robertson R A M, Coe-Hamilton D J C. Coord Chem Rev, 2002,225:67;
(b) Bianchini C, Meli A. Coord Chem Rev, 2002,225:35.
- [48] Drent E, van Dijk R, van Ginkel R, et al. Chem Commun, 2002:964.
- [49] Verspui G, Schanssema F, Sheldon R A. Appl Catal, 2000,198:5.
- [50] Sinn H, Kaminsky W. Adv Organomet Chem, 1980,18:99.
- [51] Chen Y X, Rausch M D, Chien J C W. Organometallics, 1994,13:748.
- [52] (a) Licht E H, Alt H G, Karim M M. J Organomet Chem, 2000,599:261.
(b) Alt H G, Jung M, Milius W, et al. J Organomet Chem, 1998,560:69.
- [53] Brintzinger H H, Fischer D, Mülhaupt R, et al. Angew Chem Int Ed Engl, 1995, 34:1143.
- [54] (a) Jejelowo M O, Bamberger R L, Sagar V R. US 5422325[P]. 1995;
(b) Dechellis M L, Griffin J R. US 5405922[P]. 1994.
- [55] Stevens J C, Timmers F J, Wilson D R, et al. EP 0416815. 1989.
- [56] Tsutsui T, Yoshitsugu K, Toyota A. WO 90/07526[P]. 1990.
- [57] Chen Y X, Metz M V, Li L, et al. J Am Chem Soc, 1998,120:6287.
- [58] Kaminsky W. US 4544762[P]. 1985.
- [59] Sinn H. Macromol Symp, 1995,97:27.
- [60] Jordan R F. Adv Organomet Chem, 1991,32:325.
- [61] Chien J C W, Wang B P. J Polym Sci Pat A, 1988,27:1539.
- [62] Britovsek G J P, Gibson V C, Kimberley B S. et al. Chem Commun, 1998:849.
- [63] Britovsek G J P, Bruce M, Gibson V C, et al. J Am Chem Soc, 1999,121:8728.
- [64] Small B L, Brookhart M. J Am Chem Soc, 1998,120:7143.
- [65] Small B L, Brookhart M, Bennett A M A. J Am Chem Soc, 1998,120:4049.
- [66] Matsui S, Nitabaru M, Tsuru K, et al. WO 9954364[P]. 1998.
- [67] Matsunaga P T. WO 9957159[P]. 1998.

- [68] Younkin T R, Connor E F, Henderson J I, et al. *Science*, 2000,287:460.
- [69] Bauers F M, Mecking S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001,40:3020.
- [70] Baur S R, Chung H, Camel D, et al. US 3635937[P];3644563[P]. 1972.
- [71] Wilke G. *Angew Chem*, 1963,75:10.
- [72] Henc B, Jolly P W, Salz R, et al. *J Organomet Chem*, 1980,191:425.
- [73] Christoffers J, Bergman G R. *Inorg Chim Chem*, 1998,270:20.
- [74] Wang M, Shen Y M, Qian M X, et al. *J Organomet Chem*, 2000,599:143.
- [75] Tao X C, Qian F, Yong L, et al. *J Mol Catal A: Chem*, 2000,156:121.
- [76] Britovsek G J P, Gibson V C, Kimberley B S. *Chem Commun*, 1998:849.
- [77] Small B L, Brookhart M. *J Am Chem Soc*, 1998,120:7143.
- [78] Qian M X, Wang M, He R. *J Mol Catal, A: Chem*, 2000,160:243.
- [79] Levine I J, Frederik J K. US 4777315[P]. 1988.
- [80] Freeman J W, Buster J L, Knudsen R D. US 5856257[P]. 1999.
- [81] (a) Carter A, Cohen S A, Cooley N A, et al. *Chem Commun*, 2002:858;
(b) Agapie T, Schofer S L, Labinger J A, et al. *J Am Chem Soc*, 2004,126:1304.
- [82] McGuinness D S, Wasserscheid P, Keim W, et al. *Chem Commun*, 2003:334.
- [83] McGuinness D S, Wasserscheid P, Keim W, et al. *J Am Chem Soc*, 2003,125:5272.
- [84] Bollmann A, Blann K, Dixon J T, et al. *J Am Chem Soc*, 2004,126:14712.
- [85] Tsuji J. *Adv Organomet Chem*, 1979,17:141.
- [86] Atkins K E, Walker W E, Manyik R M. *Chem Commun*, 1971:330.
- [87] Grenouillet P, Neibecker D, Poirier J. *Angew Chem*, 1982,94:796.
- [88] Smutny E J. *J Am Chem Soc*, 1967,89:6793.
- [89] Maddock S M, Finn M G. *Organometallics*, 2000,19:2684.
- [90] Musco A, Perego C, Tartari V. *Inorg Chim Acta*, 1978,28:147.
- [91] Behr A, He R, Juszak K D, et al. *Chem Ber*, 1986,119:991.
- [92] Braunstein P, Matt D, Nobel D. *Chem Rev*, 1988,88:747.

习题

1. 按分子氢活化原理,解释分子氧、一氧化碳、烯烃等小分子活化。
2. 如何解释 Wilkinson 配合物催化加氢时的高选择性?
3. 请设计一个对乙烯基苯乙酮碳-碳双键加氢的催化剂,并说明设计思路。
4. 过渡金属有机配合物既可催化乙烯齐聚,又可催化乙烯高聚,请说明催化剂和反应条件有什么不同?
5. 调聚合反应中,过渡金属有机配合物不仅催化烯烃齐聚还要催化对齐聚物的亲核加

成,你认为应设计怎样的催化剂? 调聚合反应在有机合成上有什么意义?

6. 过渡金属氢配合物是哪些反应的催化活性物种,它在不同反应中的作用有什么不同?
7. 请设计合成苯乙酸的路线与催化剂,并说明理由。
8. 过渡金属卟啉配合物是分子氧氧化的良好催化剂,请推测哪些配体与它结构相似,举三个例子。
9. 从量子化学角度解释,为什么过渡金属有机配合物催化分子氧氧化时需要共还原剂?

第 10 章 不对称催化概论

自然界的有机物大多与手性有关。DNA、核糖和脱氧核糖都是 D-型的;构成蛋白质的 20 种天然氨基酸都是 L-型的;生物酶也是手性的。本质上酶催化就是不对称催化。虽然,用酶催化技术可获得许多手性化合物,但反应类型还很有限。研究不对称催化也是从化学角度研究生命科学,补充酶催化反应类型少的不足。

药物在体内调节或参与某一生化过程而治病,故只有某一对映体是有效的药物,另一对映体可能引起严重的毒副作用。20 世纪 60 年代,欧洲曾发生反应停(Thalidomide)悲剧。反应停是一种镇静药,后来发现,只有 R-对映体才是良好的镇静、止吐药,而 S-对映体却具有强烈的致畸作用,孕妇服用了外消旋反应停就可能产下畸形胎儿。

目前,不对称催化在生命科学、材料科学、医药、农药、香料、食品添加剂等方面都发挥着重要作用。

10.1 不对称催化

早年获得手性化合物的方法是在天然手性化合物参与下,利用手性诱导对外消旋化合物进行拆分或化学计量不对称合成。由于这些方法操作麻烦、成本高、产量小而不便进行工业化生产。所以,人们希望用不对称催化方法,来获得手性化合物。涉及不对称合成的基础知识,如手性分子、手性诱导、R、S、*e. e.*、*d. e.* 等请参阅专著^[1]。本章仅从金属有机化学和配位催化的角度介绍手性过渡金属有机配合物催化剂及三个最重要的不对称催化反应。

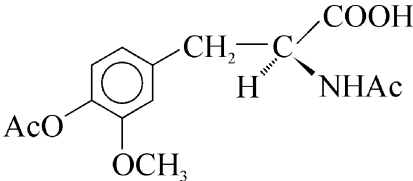
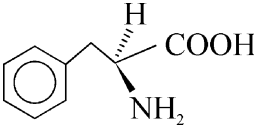
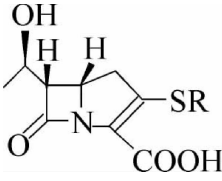
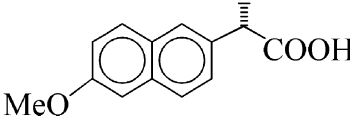
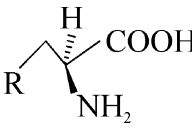
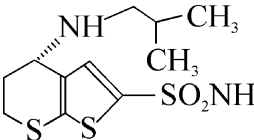
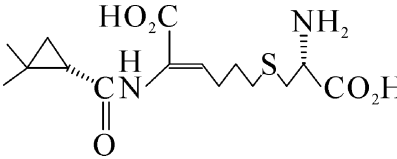
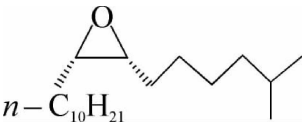
10.1.1 不对称催化定义

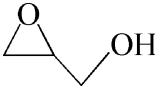
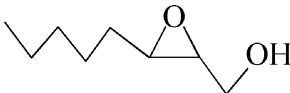
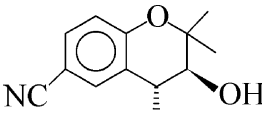
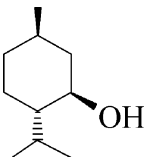
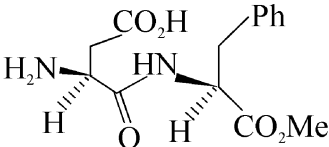
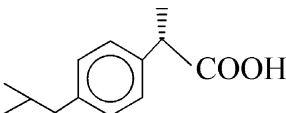
不对称催化是用少量的手性催化剂将大量潜手性底物转变成特定结构的手性产物的过程。日本高砂香料公司用手性的 BINAP-Rh 催化不对称异构化,高效地合成薄荷醇。在 1983—1996 年间,生产 3 万多吨 R 或 S 构型的薄荷醇,仅用了 250 kg 的手性膦配体^[2]。不对称催化反应条件温和,光学选择性好而且目标对映体可调节。

10.1.2 不对称催化工业

20 世纪 80 年代用不对称催化加氢合成了 L-Dopa 后,不对称催化发展非常快。表 10-1 是已工业化的不对称催化过程,主要是加氢、环氧化、环丙烷化。

表 10-1 不对称催化工业

品 名	结 构	反应类型 (手性催化剂)	生产公司
L - Dopa 左旋多巴		加氢反应 (Rh - DIPAMP)	Monsanto
L - 苯丙氨酸		加氢反应 (Rh - PNNP)	Anic, Enichem
Carbapenems 抗生素		加氢反应 (Ru - BINAP)	Takasago
Naproxen 萘普生		加氢反应 (Rh - BINAP)	Monsanto
α -氨基酸		加氢反应 (Rh - DuPHOS)	Du Pont
MK - 0417 (抑制剂)		硼氢化 C=O 还原 反应([B]*)	Merck
Cilastatin		环丙烷化反应 ([Cu]*)	Sumitomo, Merck Sharp & Dohme
Disparlure 信息素		环氧化反应 (Ti - tartrate)	J. T. Baker

品 名	结 构	反应类型 (手性催化剂)	生产公司
R-或 S - Glycidol 缩水甘油		环氧化反应 (Ti - tartrate)	Arco
C8 - epoxyalcohol 八碳环氧醇		环氧化反应 (Ti - tartrate)	Upjohn
Antihypertensive		环氧化反应 ([Mn] ⁺)	Merck
Menthol 薄荷醇		双键转移 (Rh - BINAP)	Takasago
Aspartame 阿斯巴甜剂		氢转移反应	Searle, Monsanto
Ibuprofen 布洛芬		羰基合成 [Pd(tppts) ₃]	Boots, Hoechst Celanese

10.1.3 手性催化剂

不对称催化的对映体选择性来源于手性催化剂的不对称诱导。也就是说,不对称催化剂或催化体系应该是手性的。从表 10-1 可见,催化剂都是手性过渡金属有机配合物。

由手性配体和过渡金属有机配合物原位生成不对称催化剂的方法较简便。早年,多选用适合的天然手性化合物或以它为原料进行必要的化学修饰来获得的手性配体。目前,多数性能优良的手性配体是通过不对称合成方法得到的,由于分离、提纯很麻烦,故价格昂贵。合成过渡金属有机配合物的方法已在 5.3 节中介绍过了,这些方法也适用于合成手性过渡金属有机配合物。

用手性过渡金属有机配合物作为催化剂前体,就先要合成手性过渡金属有机配合物。原则上,手性中心可以是中心金属,也可以在配体上。由于过渡金属有机配合物可发生配体离解、交换等反应,合成前者很困难,使用起来也不方便。所以,大多数成功的手性过渡金属有机配合物的手性中心在配体上。也就是说,重要的是合成手性配体,再按 5.3 节方法制备

手性过渡金属有机配合物。

1968年 Horner^[3]和 Knowles^[4]独立报道了用手性膦(Me)(Pr)(Ph)P* 代替 Wilkinson 配合物中的三苯基膦得到了手性膦铑配合物,它能催化不对称加氢,虽 *e. e.* 值不高但奠定了不对称加氢的基础^[5]。1971年 Kagan 用天然的手性化合物酒石酸,制得了 C₂轴手性的 DIOP,并用它合成了一价铑配合物,用于催化 α -酰氨基丙烯酸酯的不对称加氢,得到手性氨基酸衍生物,*e. e.* 值提高到 88%^[6]。虽然这一类型的配体没有运用到工业生产中,但是 Kagan 所提出的 C₂轴手性配体的概念,为以后 L-Dopa 的工业生产奠定了基础。

10.2 手性配体

手性配体必须在分子中存在某种不对称因素。

10.2.1 手性配体的不对称性

引起分子的不对称性的因素很多,下面仅列举五种重要的。

1. 中心手性(central chirality)

当中心原子上连接不同的取代基时,该原子就成了不对称中心,该化合物就是中心手性分子,如图 10-1 所示。

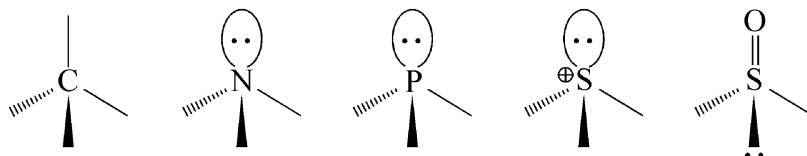


图 10-1 中心手性分子

存在于天然化合物中的手性碳是大家熟悉的中心手性分子。氮、磷、硫原子上连接三个不同的取代基,它们与孤对电子构成假四面体而成为中心手性分子。理论上叔胺也可形成手性分子,但因分子的快速翻转,实际上分离不出对映体,将它制成季铵盐或氮-氧化合物可以抑制这种翻转,但因失去配位能力而不可能作为手性配体使用。手性膦的翻转不明显,所以它们是重要的中心手性配体。

2. 轴手性(axial chirality)

四个基团围绕着一根轴且不同平面。当每对基团不同时就可形成不对称,这就是轴手性,如图 10-2 所示。沿轴观看这个分子,轴就变成一个点(手性中心),所以与中心手性概念是一致的。

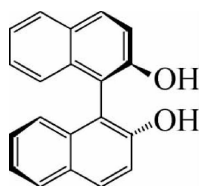


图 10-2 轴手性分子

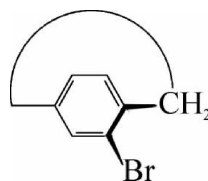


图 10-3 平面手性分子

3. 平面手性(planer chirality)

假设在这种分子中有一个平面,平面两边的基团是不相同的,由此产生了平面手性,如图 10-3 所示。

4. 螺旋手性(helical chirality)

这种分子的形状就像一个旋转楼梯,它有顺时针和反时针两种旋转方向,因而构成对映体,产生螺旋手性,如图 10-4 所示。

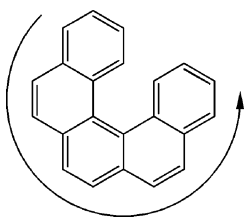


图 10-4 螺旋手性分子图

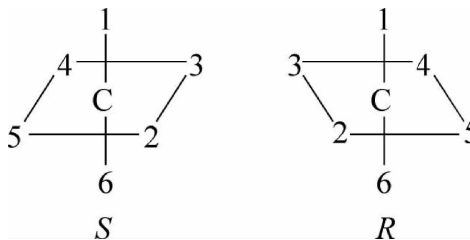


图 10-5 八面体手性分子

5. 八面体手性分子(octahedral chirality)

图 10-5 是八面体结构分子,赤道平面上的四个基团互相对映,故是手性分子。

优良的手性配体应有良好的配位能力,能形成足够稳定的过渡金属有机配合物,手性因素应尽可能地靠近中心金属。

10.2.2 含手性碳的膦配体

许多天然产物中都含有手性碳,但不一定适合做配体。在这些分子中引入有配位能力的官能团,制备所需的手性配体是一种通用方法。虽然,每类不对称催化反应都有适合它的手性配体,但手性膦过渡金属有机配合物不对称催化加氢的研究更深入,所以这里也就以手性膦为代表介绍手性配体。

1. 手性碳单膦配体

1971 年 Morrison 首先合成了手性碳单膦配体并用它们合成了手性配合物^[7]。这样,天然的手性化合物,如酒石酸、樟脑、乳酸、氨基酸、薄荷醇、糖类等都可用来合成手性配体,如 PMePh (Menthyl)、PPh₂ (Camphor), 从缬氨酸合成 VALPHOS、从亮氨酸合成 LEUPHOS 等^[8]。但是过渡金属单膦配合物在催化反应中容易发生构型变化,通常光学选择性并不高。

2. 含手性碳 DIOP、DIPAMP 型双膦配体

Kagan 等合成的 DIOP 是 C₂ 轴手性双膦配体,它与铑配位生成七元环螯合配合物。该配合物较稳定,在催化反应中构型不易变化。Kagan 的成功证明,C₂ 轴手性双膦配体能够有效地进行不对称诱导,为以后合成大量的 C₂ 轴手性双膦配体提供了理论基础,使这类手性配体成为当前主要类型之一。Knowles 等合成的 DIPAMP 也是最早合成的手性双膦配体。在此基础上,许多新的手性双膦配体已被合成,如图 10-6^[9]所示。

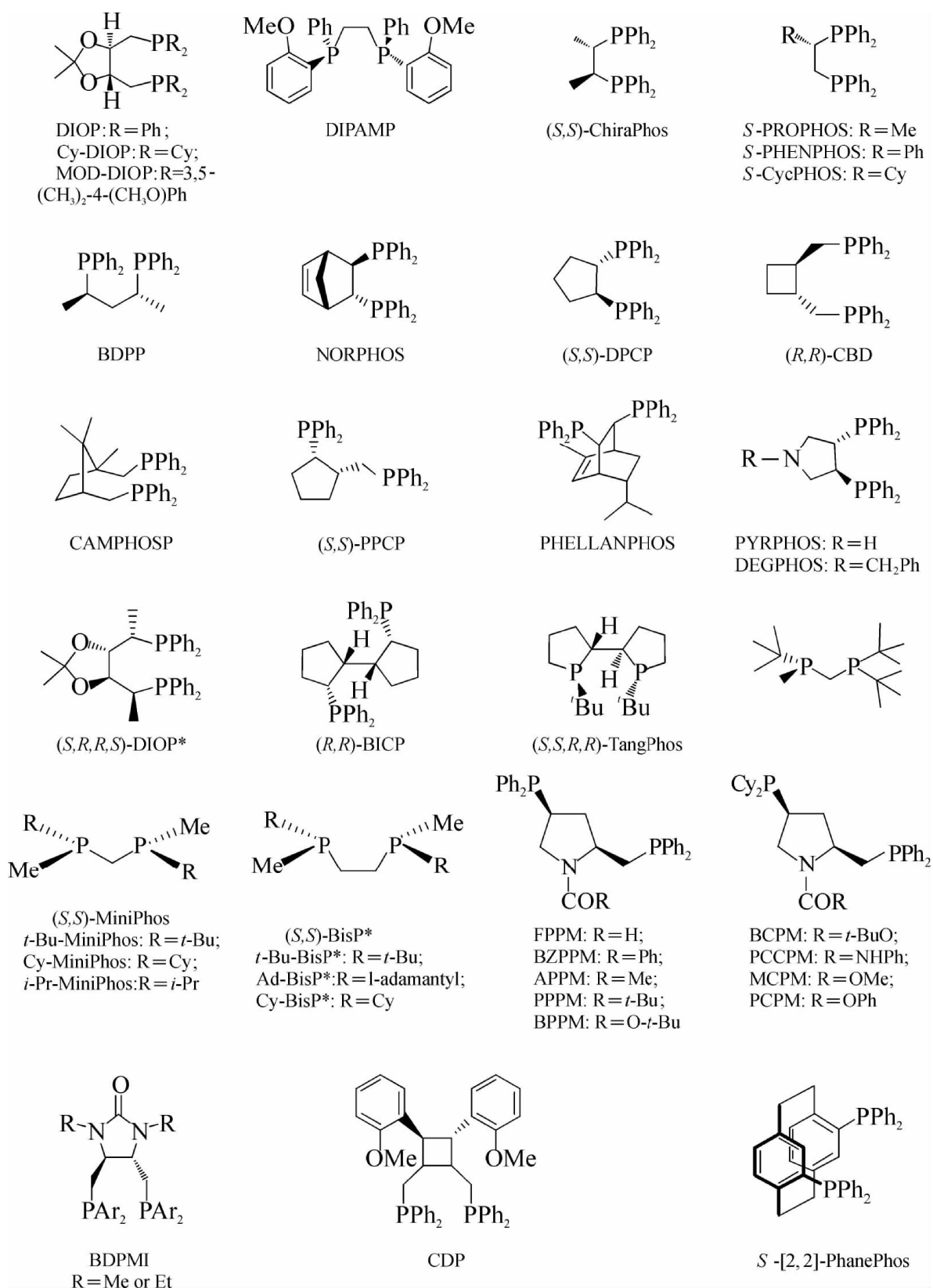


图 10-6 DIOP 和 DIPAMP 型手性双膦配体

3. 具有轴手性 BINAP 型双膦配体

1980 年 Noyori 等发展了具有 C_2 轴手性双膦配体 BINAP。该类配体不含手性原子,而是由于两个相连的芳香环旋转受限形成对映体,产生手性。典型的 BINAP 型双膦配体如图 10-7^[9]所示。

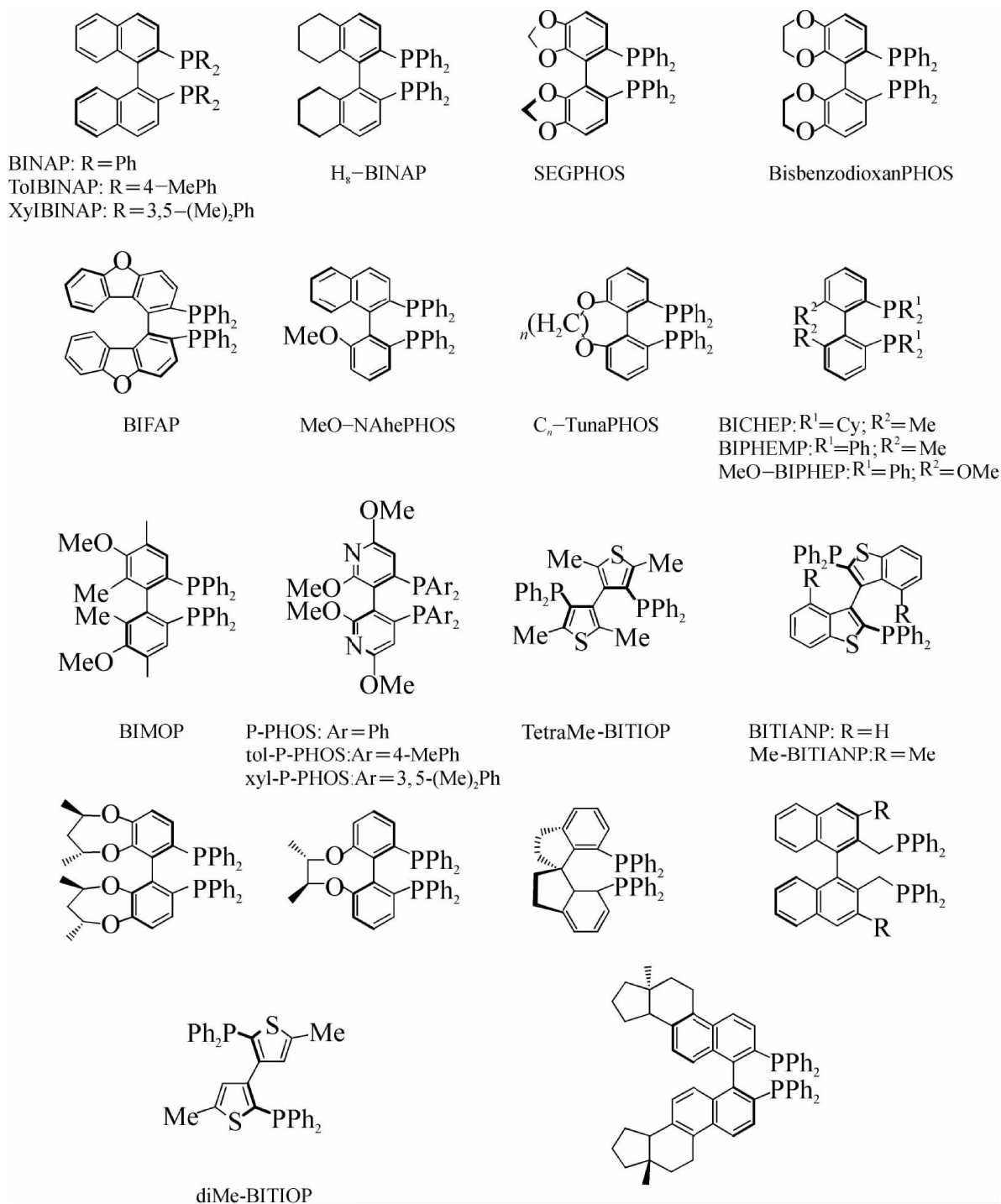


图 10-7 具有轴手性 BINAP 型双膦配体

4. Burk 型双膦配体

1990 年 Burk 等合成了 DuPhos 和 BPE 两种磷原子参加成环的双环手性配体。典型的 Burk 型双膦配体如图 10-8^[9]所示。

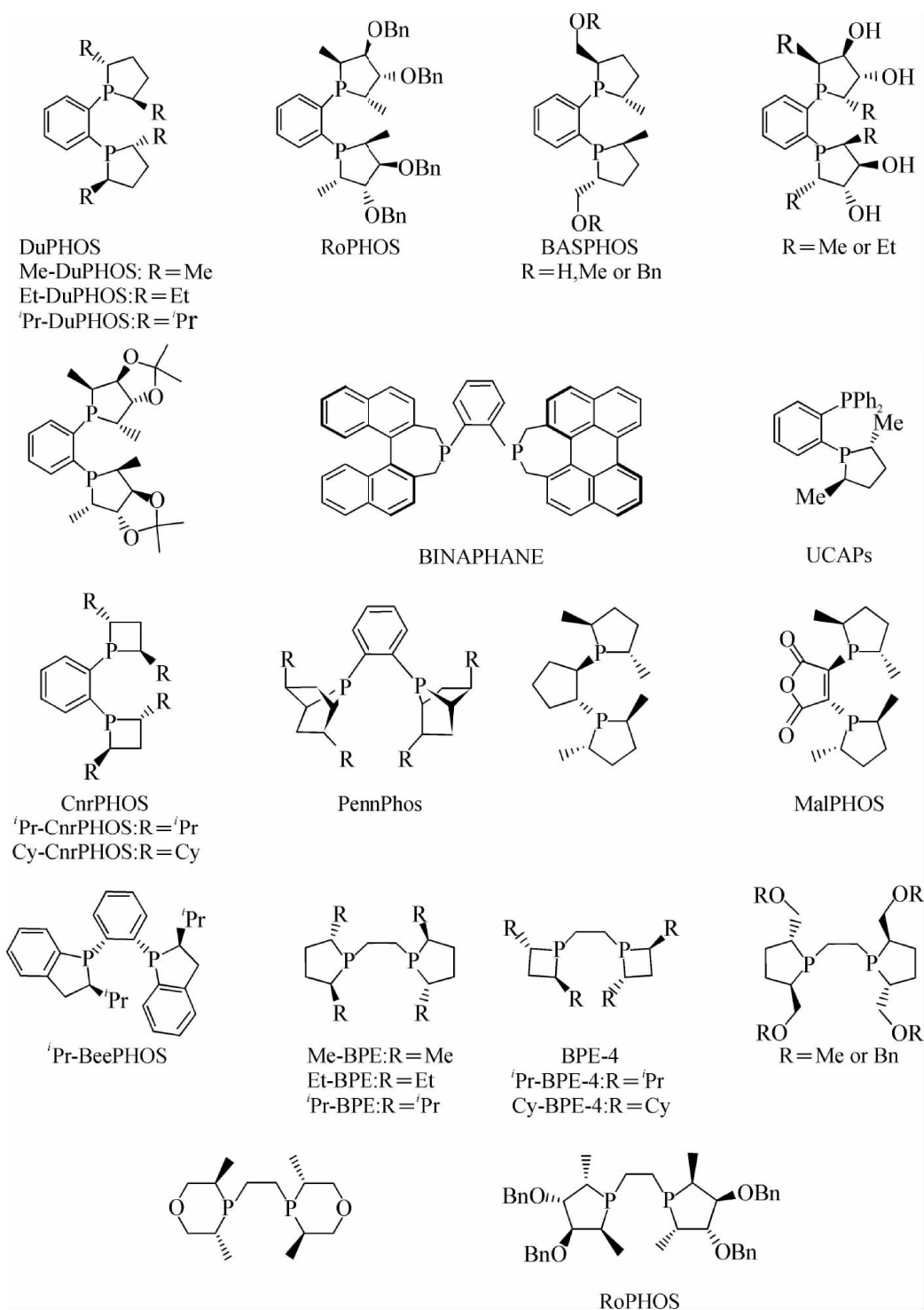


图 10-8 Burk 型双膦配体

5. 二茂铁型手性双膦配体

已合成出许多在茂环上具有平面手性的双膦和在两个茂环上的双膦二茂铁配体, 典型例子如图 10-9^[9]所示。

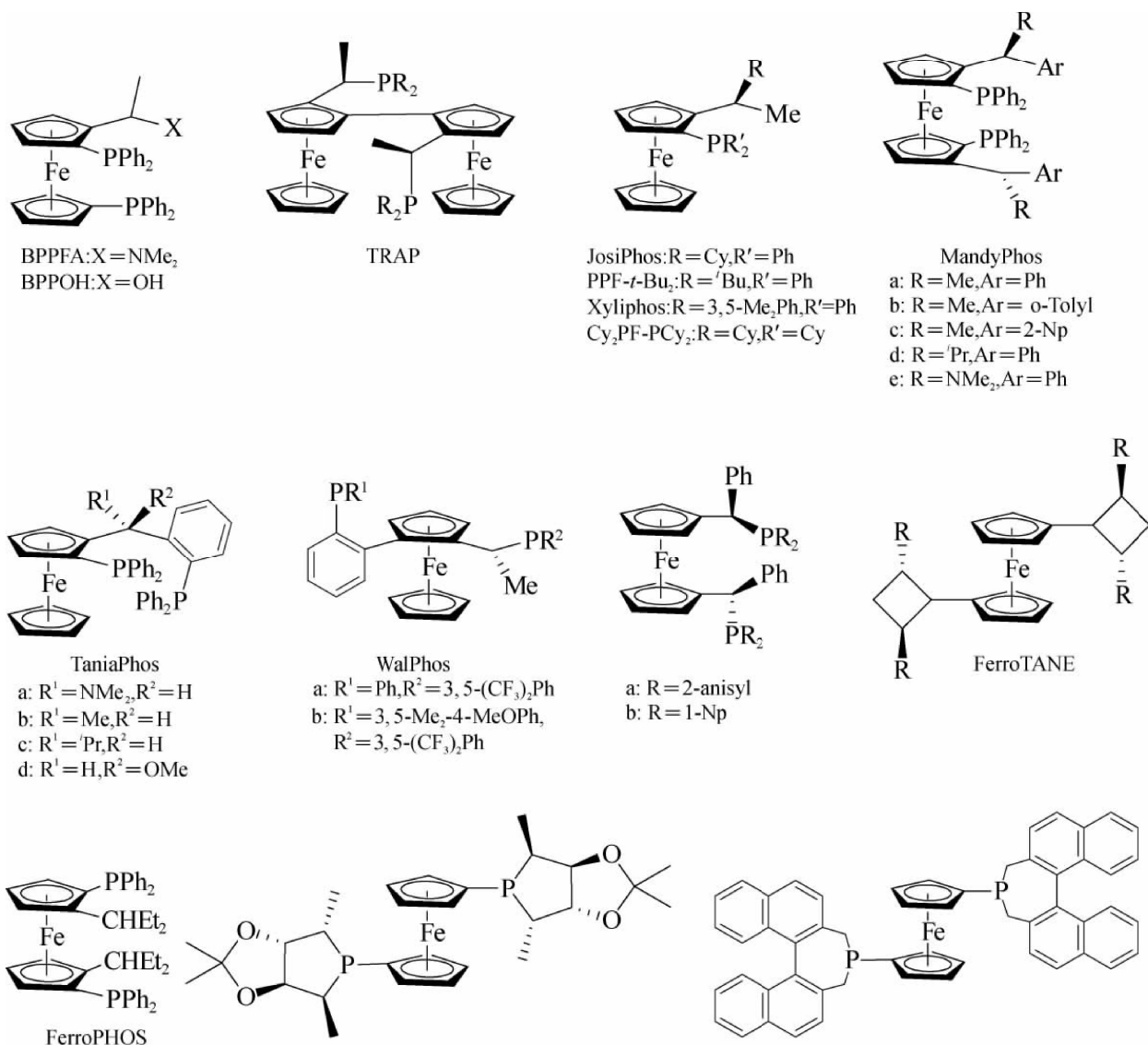


图 10-9 二茂铁型手性双膦配体

6. 含 P-O, P-N 的手性配体

含 P-O, P-N 的手性配体较容易合成, 这是人们希望的, 所以也很受到重视。典型代表如图 10-10^[9]所示。

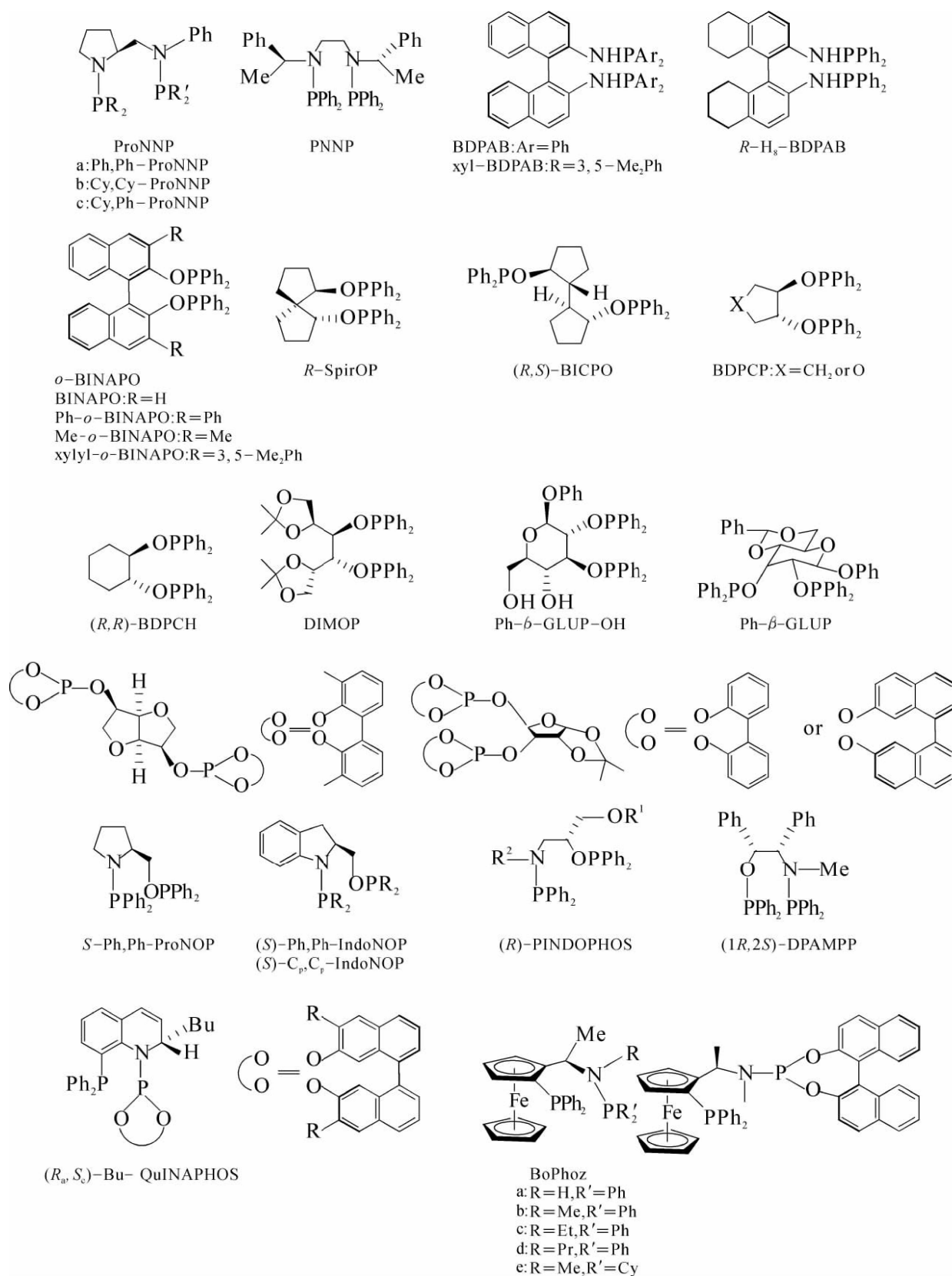


图 10-10 含 P-O, P-N 的手性配体

10.3 不对称加氢

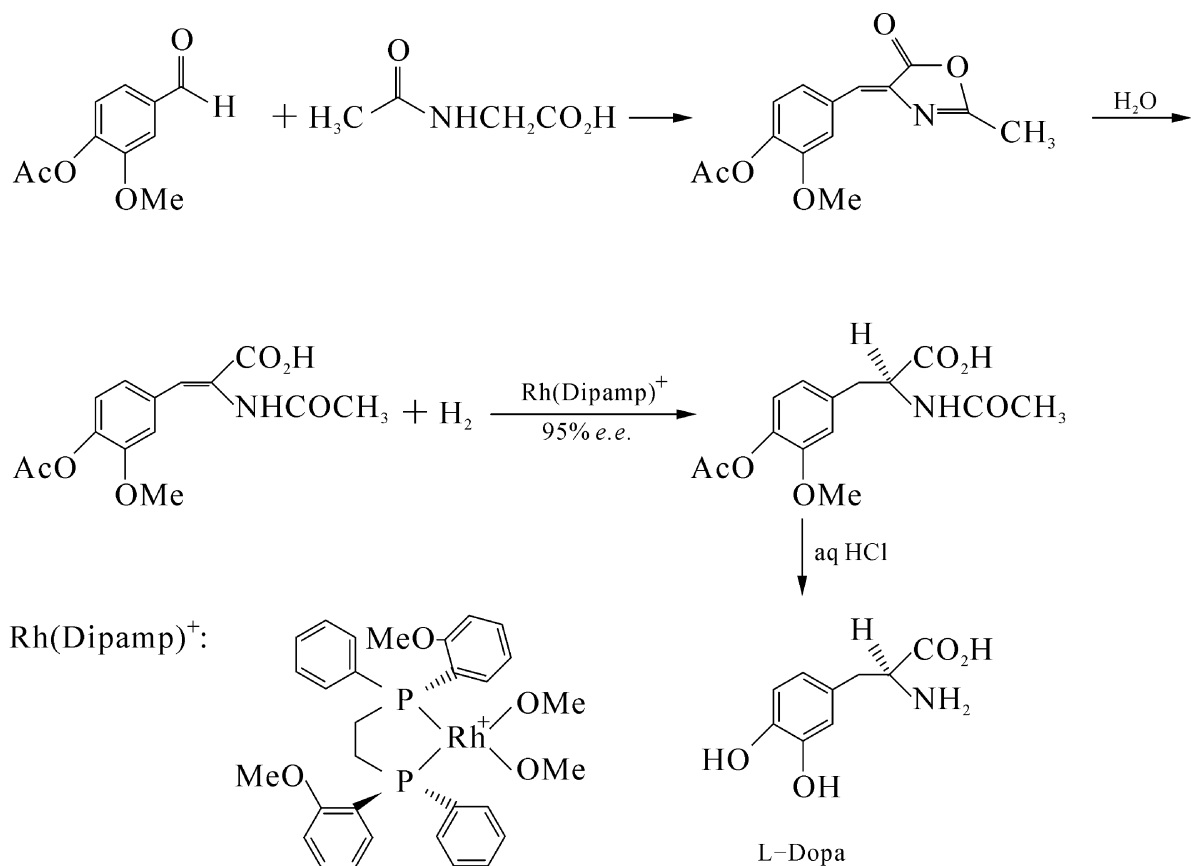
不对称加氢是最成熟的不对称催化反应并已有工业化实例。

10.3.1 碳-碳双键的不对称加氢

10.3.1.1 烯酰胺不对称加氢

1. α -酰胺基丙烯酸(酯)的不对称加氢与 L-DOPA

简单的碳-碳双键不对称加氢结果还不理想,含官能团烯烃成功实例较多,如脱氢氨基酸、烯胺、烯醇酯、 α, β -不饱和化合物等。1970 年 Monsanto 公司的 Knowles 等人用 C_2 轴手性双膦配体 Dipamp 替代了 Wilkinson 配合物中的三苯基膦而得到的手性铑配合物,它催化烯酰胺不对称加氢,合成治疗帕金森综合症的特效药 L-Dopa, 94% *e.e.*, 年产 200 吨^[10], 反应式如下:



整个工艺中,第二步 α -N-乙酰基丙烯酸或酯的不对称加氢是关键。产物在碱性条件

下溶于水,与催化剂分离,酸化后析出产物。其他烯酰胺不对称加氢的结果如表 10-2 所示。

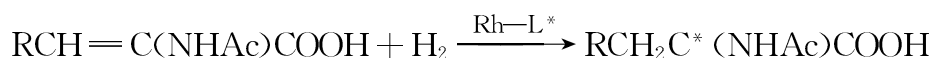


表 10-2 烯酰胺不对称加氢

序号	R	L [*]	<i>e. e.</i> / %	构型
1	H	(S,S)-Skewphos	98	<i>R</i>
2	H	S-BINAP	98	<i>R</i>
3	<i>i</i> -Pr	(S,S)-Chiraphos	100	<i>R</i>
4	Ph	<i>R</i> -BINAP	100	<i>S</i>
5	Ph	(S,S)-DPCP	100	<i>R</i>
6	Ph	(<i>R,R</i>)-DIOP	98.5	<i>S</i>
7	Ph	(<i>R,R</i>)-Norphos	98	<i>S</i>

Halpern 等提出该反应的机理,如图 10-11^[1]所示。

(1) Rh⁺与手性双膦及两分子溶剂配位,形成平面四边形结构的铑有机配合物。

(2) 反应底物置换溶剂分子并以双键和酰基中的氧原子与铑螯合配位(*k*₁)。由于铑与潜手性烯烃的配位边不同而形成了一对非对映体,这两个非对映体加氢后,可以导致不同构型的产物。但这两个非对映体可以互相转变,往往其中一个异构体是主要的。

(3) 氢分子与 Rh⁺氧化加成,使平面四边形配合物转变成八面体的二氢配合物,通常这是反应速度的控制步骤(*k*₂)。

(4) 配位的碳-碳双键发生 Rh-H 化反应,形成 σ-配位的烷基配合物(*k*₃)。

(5) 消除产物完成催化循环(*k*₄),给出反应产物(按左边的加氢过程给出 *R* 型产物;按右边的加氢过程给出 *S* 型产物)。

加氢产物的构型是由多种因素决定的。这里使用 C₂ 轴手性双膦配体,潜手性烯烃可以通过 Re-或 Si-面和金属配位,反应中形成一对非对映体中间物。反应的立体选择性是由两个底物与金属形成的非对映体的相对浓度和反应速度决定。在上述反应中,虽然底物与铑配位形成的配合物中右边的一种更稳定,即在溶液中的浓度高,但是,反应产物的构型却是由左边不太稳定的,即在溶液中浓度低的铑配合物决定。原因是该配合物的金属-氢化速度远高于右边那个,这一现象具有普遍性。

该工作的成功经验是底物分子中除碳-碳双键外还有一个能与中心金属配位的基团,即乙酰基上的氧。这种螯合配位“固定”了底物与中心金属的空间位置,对提高产物的 *e. e.* 值起重要作用。这一结论在其他不对称催化反应中也一再被证实。

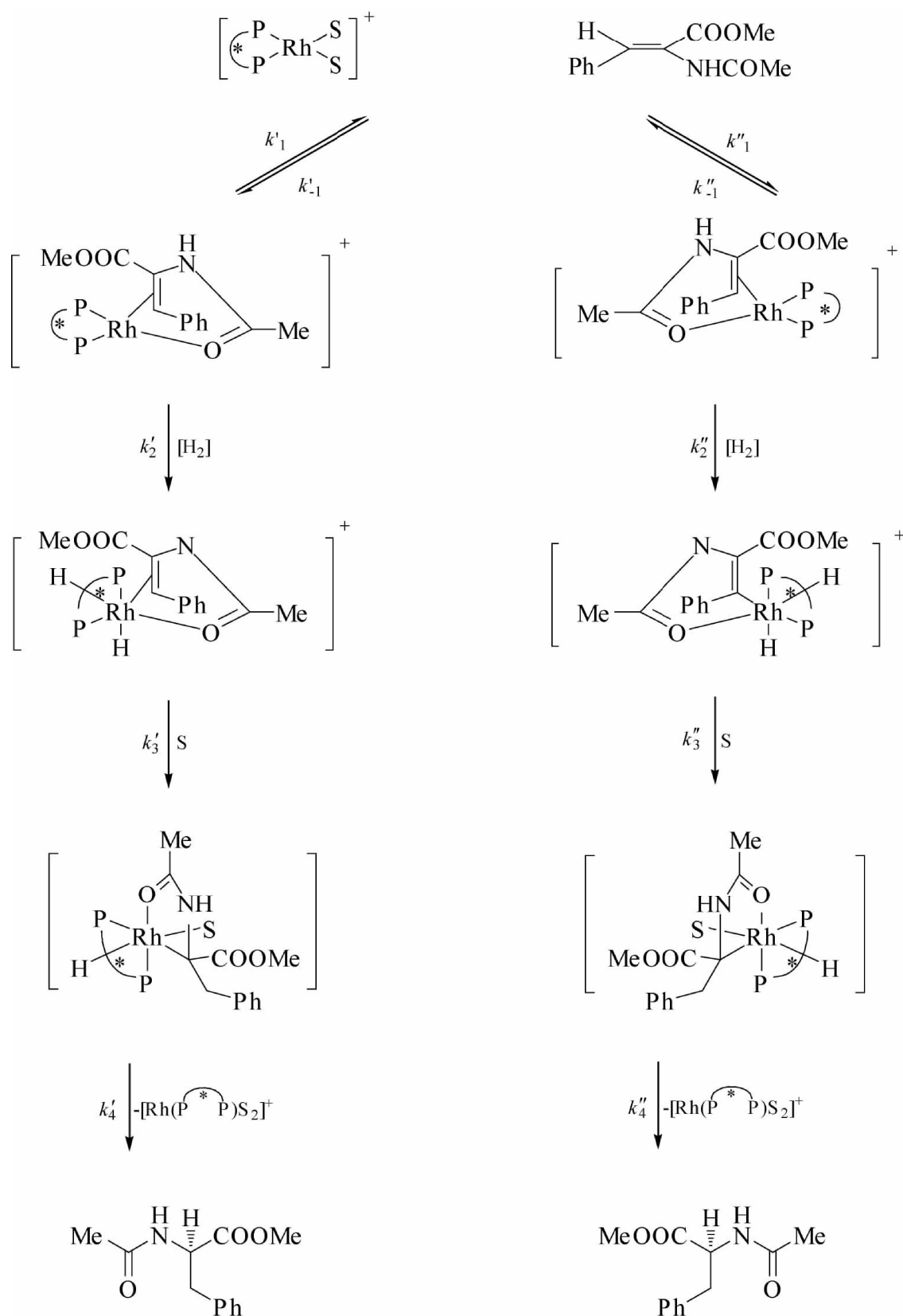


图 10-11 烯酰胺不对称加氢机理

2. β -酰胺基丙烯酸(酯)的不对称加氢

β -氨基酸是合成药物的重要中间体,因此, β -酰胺基丙烯酸(酯)的不对称加氢引起了人们的极大兴趣。虽然, BINAP^[11]、DuPhos^[12]、*t*-Bu-BisP^[13]等对 *E* 型的底物有良好的不对称诱导效果,但对 *Z* 型底物有效的配体并不多。通常,底物是两种构型的混合物。因此,必须发展对两种构型底物都有效的不对称加氢催化剂, TangPhos 就是一个这样的配体,从表 10-3 看, *e. e.* 值都很高^[14]。

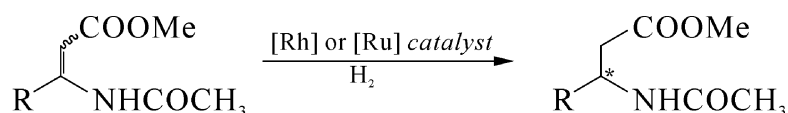
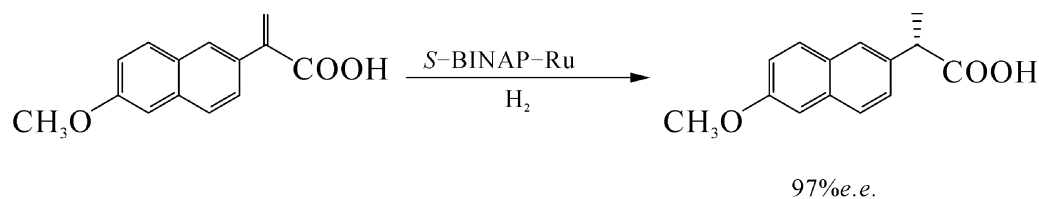


表 10-3 Rh-TangPhos 催化烯酰胺不对称加氢

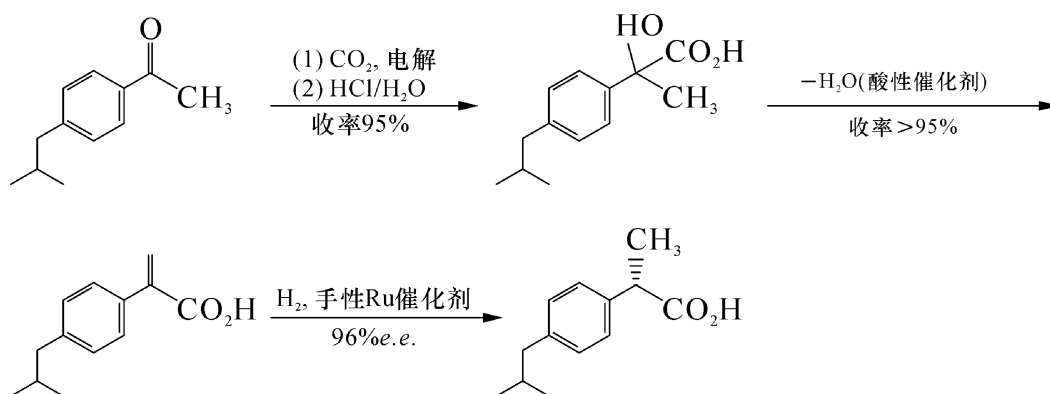
序号	催 化 剂	R	构型	反 应 条 件	选择性/% <i>e. e.</i>
1	(<i>R</i>)-BINAP-Ru	CH ₃	<i>E</i>	MeOH, 25°C, 0.1 MPa H ₂	96(<i>S</i>)
2	(<i>S, S</i>)-Me-DuPhos-Rh	CH ₃	<i>E</i>	MeOH, 25°C, 0.1 MPa H ₂	98(<i>S</i>)
3	(<i>S, S</i>)- <i>t</i> Bu-BisP*-Rh	CH ₃	<i>E</i>	THF, rt, 0.3 MPa H ₂	99(<i>R</i>)
4	(<i>S, S</i>)-Me-DuPhos-Rh	CH ₃	<i>Z</i>	MeOH, 25°C, 0.1 MPa H ₂	88(<i>S</i>)
5	(<i>S, S, R, R</i>)-TangPhos-Rh	CH ₃	<i>E</i>	THF, rt, 0.13 MPa H ₂	>99(<i>R</i>)
6	(<i>S, S, R, R</i>)-TangPhos-Rh	CH ₃	<i>E/Z</i>	THF, rt, 0.13 MPa H ₂	>99(<i>R</i>)
7	(<i>S, S, R, R</i>)-TangPhos-Rh	<i>p</i> -F-Ph	<i>Z</i>	THF, rt, 0.13 MPa H ₂	95(<i>S</i>)
8	(<i>S, S, R, R</i>)-TangPhos-Rh	<i>p</i> -MeO-Ph	<i>Z</i>	THF, rt, 0.13 MPa H ₂	99(<i>S</i>)

3. α -取代的丙烯酸的不对称加氢

α 、 β -不饱和化合物碳-碳双键的不对称加氢,尤其是 α -取代的丙烯酸的不对称加氢,是获得非甾体类消炎止痛药的重要手段^[15, 16]。如 Naproxen、*i*-Buprofen 等生产工艺中都包括手性钌配合物催化的 α -取代的丙烯酸不对称加氢过程。Zambon 公司 Naproxen 工艺的关键是 α -芳基丙酸羧基 α 位上的碳-碳双键不对称加氢。产物溶于稀碱而催化剂不溶,所以很易分离。如果反应在隔绝空气的条件下进行,则催化剂可重复使用,得到催化剂 20~40 万倍的产物。

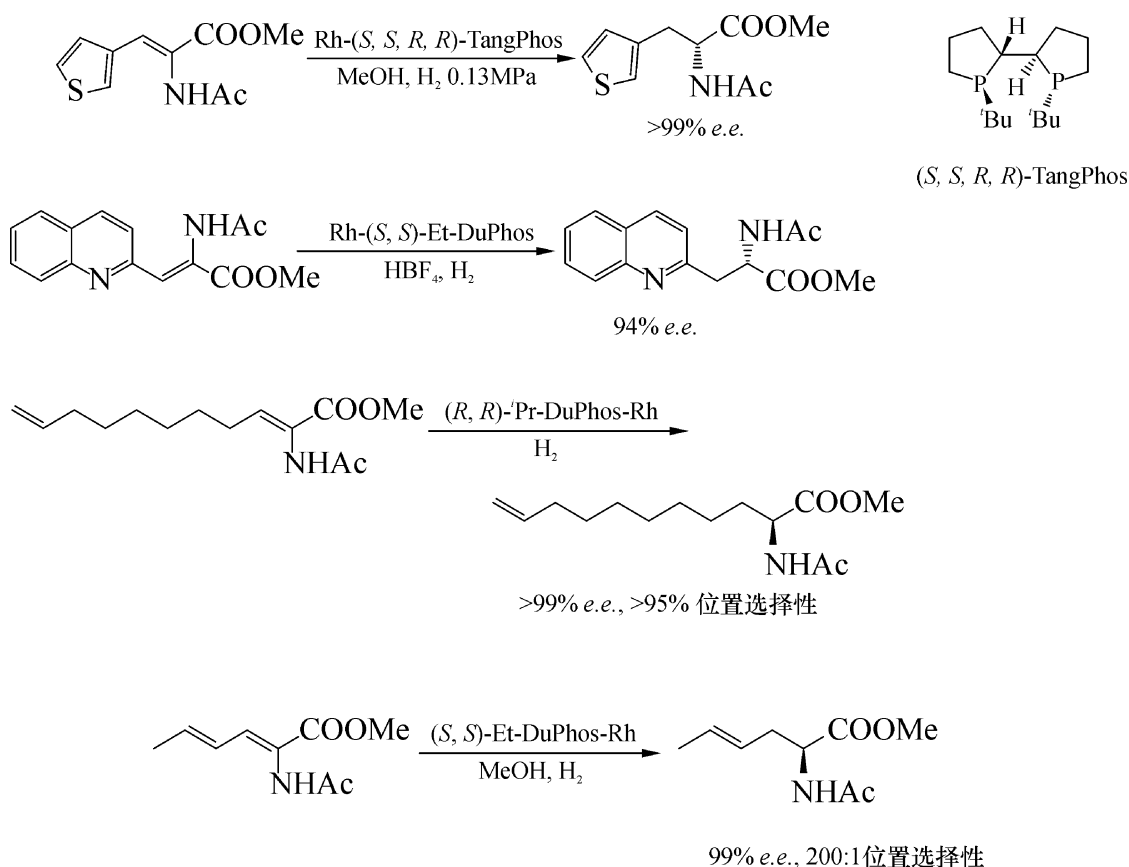


i-Buprofen 也是消炎止痛药,生产过程的关键也是 α -芳基丙烯酸的碳-碳双键不对称加氢。



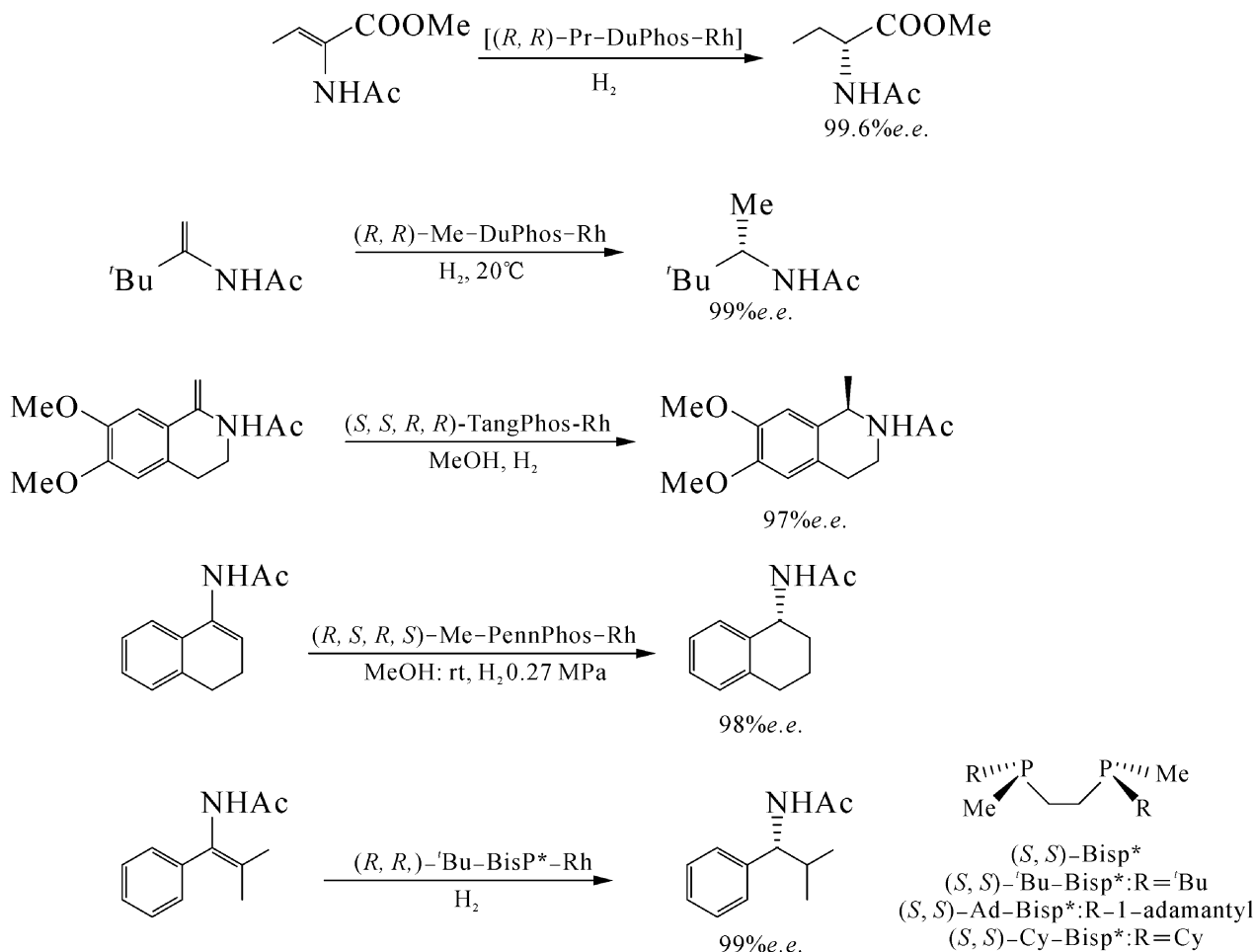
4. 脱氢氨基酸系列化合物的不对称加氢

脱氢氨基酸系列化合物的不对称加氢, 不仅对于简单底物而且对含杂原子的底物也都取得了不俗的结果^[17]。由于杂原子会与手性配体竞争配位, 影响不对称诱导效果, 加入酸可减少杂原子的配位影响^[18]。由于烯酰胺的羰基和靠近酰胺基的双键与金属铑形成螯合配位, 使这个双键得到活化, 所以可选择性地对此双键加氢^[19]。



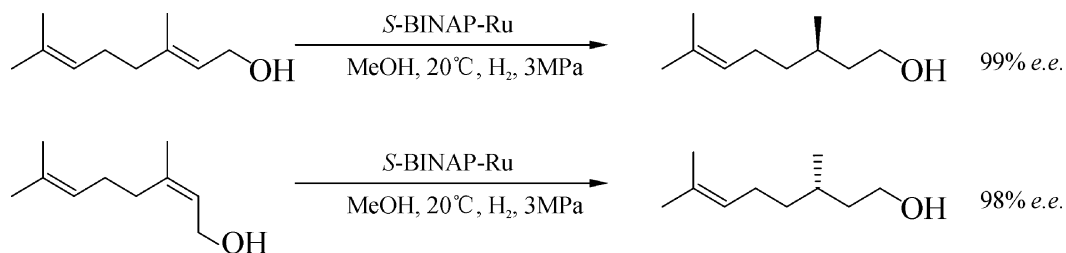
使用 BINAP 作配体, *Z*-型的脱氢氨基酸双键加氢容易取得高的 *e. e.* 值, *E*-型的较差^[20]。但用 DuPhos 则不存在此问题, 在相当温和的反应条件下 (MeOH, 0.2 MPa H₂),

TON 达到 50440, *e. e.* 值超过 99%^[21]。适合这类底物的不对称加氢的优秀配体除了 DuPhos^[21] 外, 还有 PennPhos^[21]、TangPhos^[19] 以及 *t*-BuBisP^[21] 等。



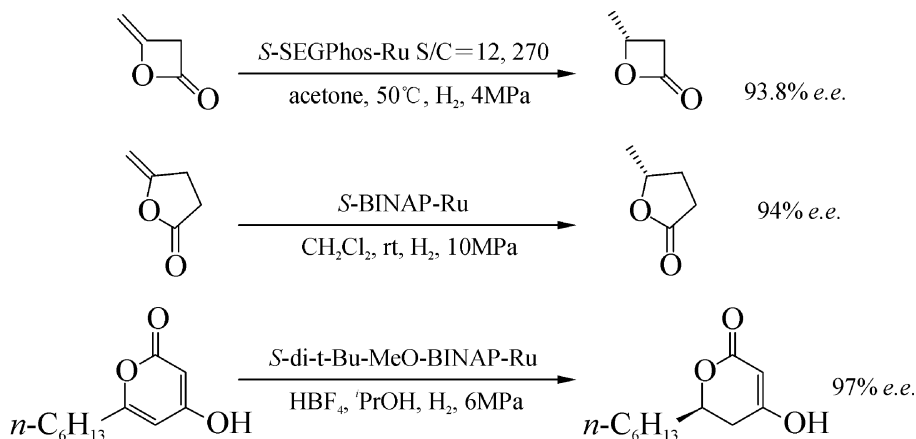
10.3.1.2 烯丙醇及烯醇酯的不对称加氢

烯丙醇是另一种重要的双键类型, 它的不对称加氢也很有意义。例如, 香叶醇可用 $\text{Ru}-(\text{BINAP})(\text{OAc})_2$ 催化加氢得到 *R*-香茅醇。在同样条件下, 橙花醇可以加氢为 *S*-香茅醇, 加氢反应的效率很高, 反应物和催化剂的用量比例高达 48~500(mol) 时, 原料仍可完全转化^[22]。



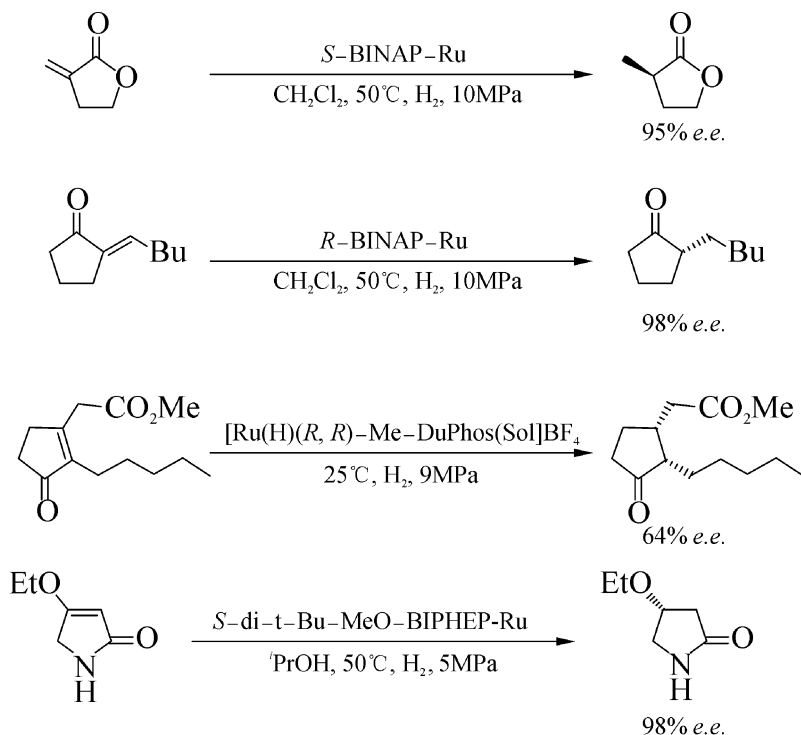
在上述不对称加氢反应时,氢气压力从 0.4 MPa 提高到 3 MPa,产物的 *e. e.* 值也随之增加。这是因为溶液中氢气浓度的增加,提高了氢的传质速度,这也是从动力学角度提高不对称加氢产物 *e. e.* 值的一种有效手段^[23]。

烯醇内酯不对称加氢也得到很好的结果^[24]。



10.3.1.3 α,β -不饱和酮和酯的不对称加氢

α,β -不饱和酮和酯都可以用常见的手性配合物催化不对称加氢。如在 Ru-BINAP 催化下,2-亚甲基- γ -丁内酯和 2-亚戊基环戊酮都能够被高效地不对称催化加氢^[25]。Ru-BIPHEP 可将 3-乙氧基-2-环丁烯内酰胺不对称加氢生成手性 3-乙氧基丁内酰胺,*e. e.* 值高达 98%^[26]。四取代的内烯烃双键不容易被加氢,但在 Ru-DuPhos 催化下,2-戊基-3-(2'-乙氧甲酯基)-2-环戊烯酮在 9 MPa 下不对称加氢,也得到 64%*e. e.* 值的产物^[27]。



10.3.2 碳-氧双键的不对称加氢

由于许多手性醇是液体的,它们很难用传统方法拆分。因此,碳-氧双键的不对称加氢是获得手性醇的重要方法。含碳-氧双键的潜手性化合物有单酮、不饱和酮、酮酸酯等。

10.3.2.1 酮酸酯的不对称加氢

酮酸酯的不对称加氢最先被突破。 α -酮酸酯的加氢产物为羟基酸,其中扁桃酸系列产物和乳酸系列产物比较重要。许多手性铑、钌有机配合物,如 BINAP-Ru^[28]、BICHEP-Ru^[29]、SEGPHOS-Ru^[30]等都是有效的催化剂。尤其是 Rh-*m*-MeOPPM 催化 2-羰基-3,3-二甲基- γ -丁内酯的不对称加氢,高效地得到 2-羟基-3,3-二甲基- γ -丁内酯。

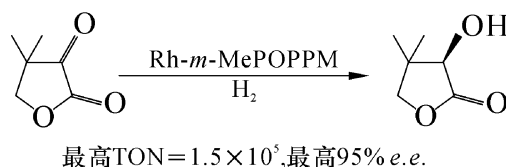


表 10-4 列出了常见的手性钌有机配合物催化 β -酮酸酯不对称加氢结果。

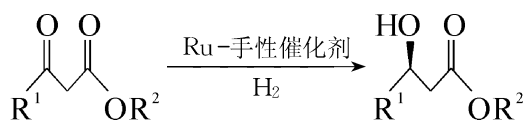
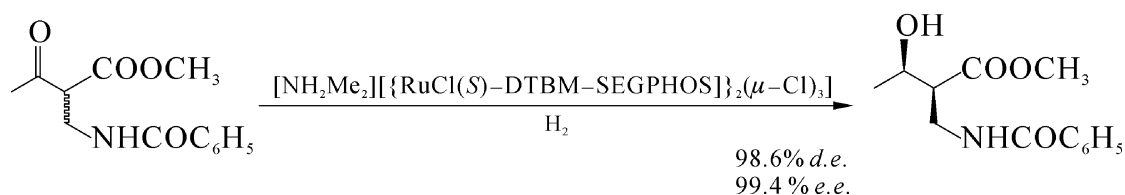
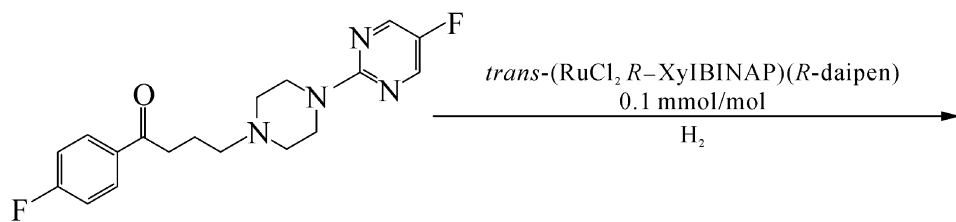
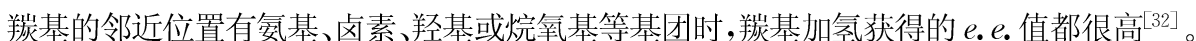
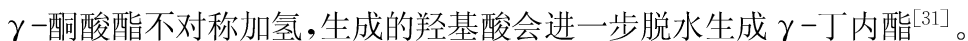


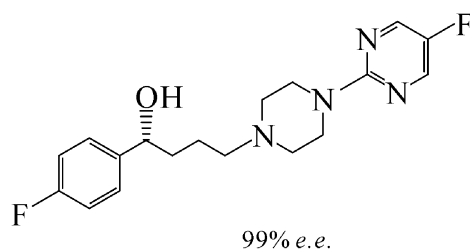
表 10-4 手性钌有机配合物催化 β -酮酸酯不对称加氢

序号	催 化 剂	R ¹	R ²	TON	选择性/% <i>e.e.</i>
1	RuCl ₂ [(<i>R</i>)-BINAP]	Me	Me	2,000	>99
2	Ru[(<i>R</i>)-C ₄ -TunaPhos]Cl ₂ (DMF) _n	Me	Me	100	>99
3	(NH ₂ Me ₂) ₂ {[RuCl(<i>R</i> -SEGPHOS)] ₂ (μ -Cl) ₃ }	Ph	Me	10,000	97.6
4	RuBr ₂ [(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP]	Ph	Et	50	96
5	RuBr ₂ [(<i>R</i>)-BINAP]	ClCH ₂	Et	1,000	97

α -位含 N、O 杂原子取代基的 β -酮酸酯不对称加氢,往往生成 α, β -位互为顺式的产物;如果 α -位的取代基是简单的烷基,则 α, β -位几乎没有选择性。





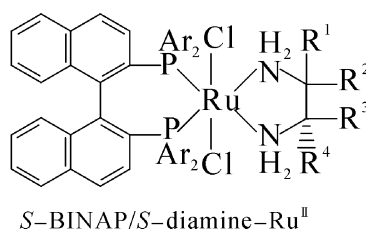
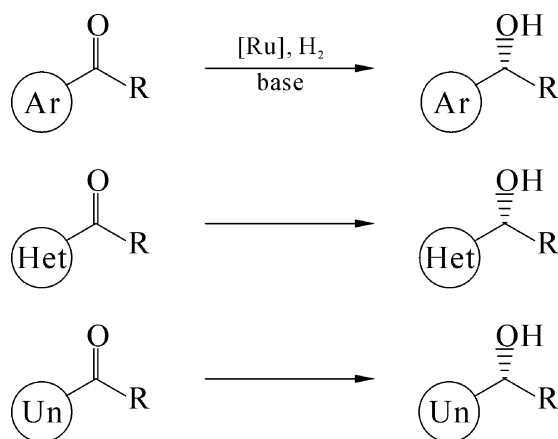


10.3.2.3 简单酮的不对称加氢

简单酮只能用羰基氧或碳-氧双键与过渡金属形成能转动的 σ 或 π 配位键, 不对称加氢的 *e.e.* 值不高。



Noyori 发展的双膦-双氮配体, 不仅解决了简单酮的不对称加氢, 而且还解决了 α, β -不饱和酮的选择性加氢^[33]。



S-BINAP: $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$;

S-TolBINAP: $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$;

S-XylBINAP: $\text{Ar} = 3,5\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$;

Het=杂环; Un=不饱和

(*S,S*)-DPEN: $\text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$;

S-DAIPEN: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^4 = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$;

Noyori 认为,在含氮配体协同下,反应不是经过传统上的四元环而是六元环过渡态,如图 10-12^[34]所示。

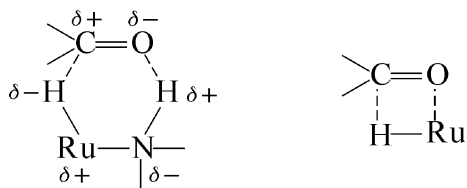


图 10-12 手性双膦-双氮钌催化羰基不对称加氢过渡态

这种协同作用,还有助于 H—H 键的断裂和 C—H, O—H 键的生成。手性传递也是通过上述六元环过渡态完成,如图 10-13 所示。

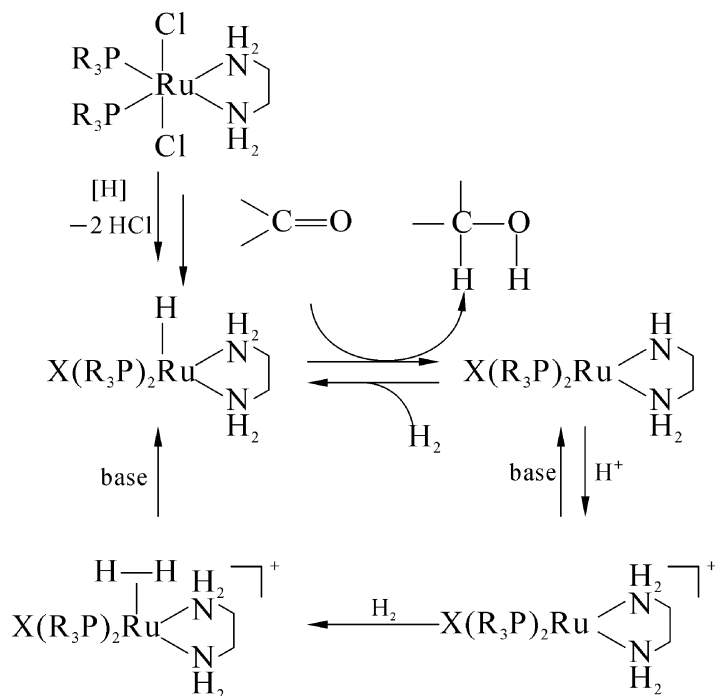
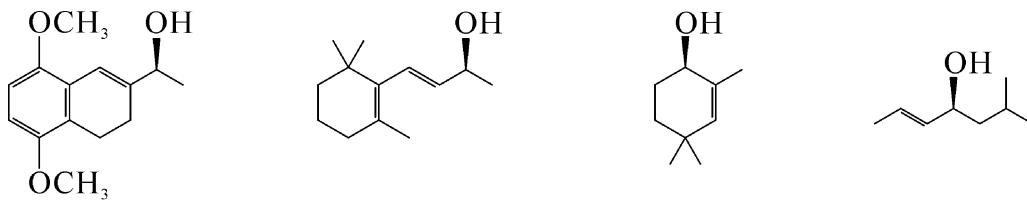


图 10-13 手性双膦-双氮钌配合物催化羰基不对称加氢

该配合物在催化含碳-碳和碳-氧双键的底物时,选择性地对碳-氧双键进行不对称加氢,得到手性烯丙醇化合物^[35]。



Rh-PennPhos 催化脂肪、芳香酮的不对称加氢结果都很好,如表 10-5^[36]所示。

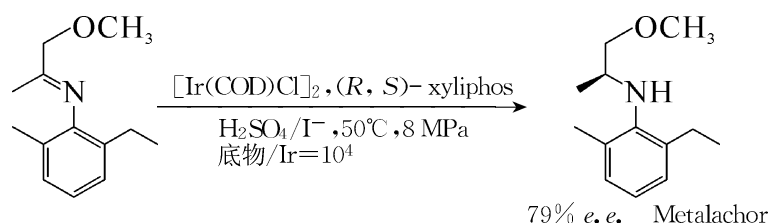
表 10-5 Rh-PennPhos 催化简单酮的不对称加氢

序号	酮	时间/h	产率/%	<i>e. e.</i> /%
1	苯乙酮	24	97	95
2	苯基丙酮	88	95	93
3	4-苯基-2-丁酮	56	99	73
4	2-己酮	48	96	75
5	甲基环己基酮	106	90	92
6	甲基叔丁基酮	96	51	94

从表 10-5 中数据可见,空间效应直接影响产率和选择性。

10.3.3 碳-氮双键的不对称加氢

亚胺是典型的含碳-氮双键的化合物,它们加氢可合成有机胺或氨基酸。不过亚胺易发生 *E-Z* 转变,给碳-氮双键不对称加氢的选择性带来困难^[37]。尽管如此,选择合适的金属配合物和手性配体,碳-氮双键的不对称加氢反应还是取得了一些进展。第一个实例是除草剂 Metalachlor 的合成^[38]。



Ir-Binaphane 催化碳-氮双键的不对称加氢也取得了很好的结果,如表 10-6^[39]所示。

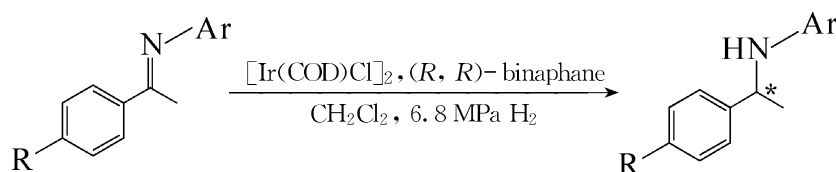


表 10-6 Ir-Binaphane 催化碳-氮双键的不对称加氢

R	Ar	S/C ^①	反应条件	转化率/%	<i>e. e.</i> /%
H	Ph	100	I ₂ , -5°C, 40 h	100	94
MeO	Ph	100	I ₂ , -5°C, 24 h	100	95
H	2,6-Me ₂ Ph	100	rt, 44 h	77	>99
MeO	2,6-Me ₂ Ph	100	rt, 44 h	77	98
Cl	2,6-Me ₂ Ph	100	rt, 44 h	88	99

① S/C=底物/催化剂(mol)。

用铱配合物作为碳-氮双键加氢催化剂时,通常加入碘,以提高反应效率。碘的作用是保持了铱配合物在加氢过程中的氧化态不变,并促进铱对分子氢的异裂,催化机理如图10-14所示。

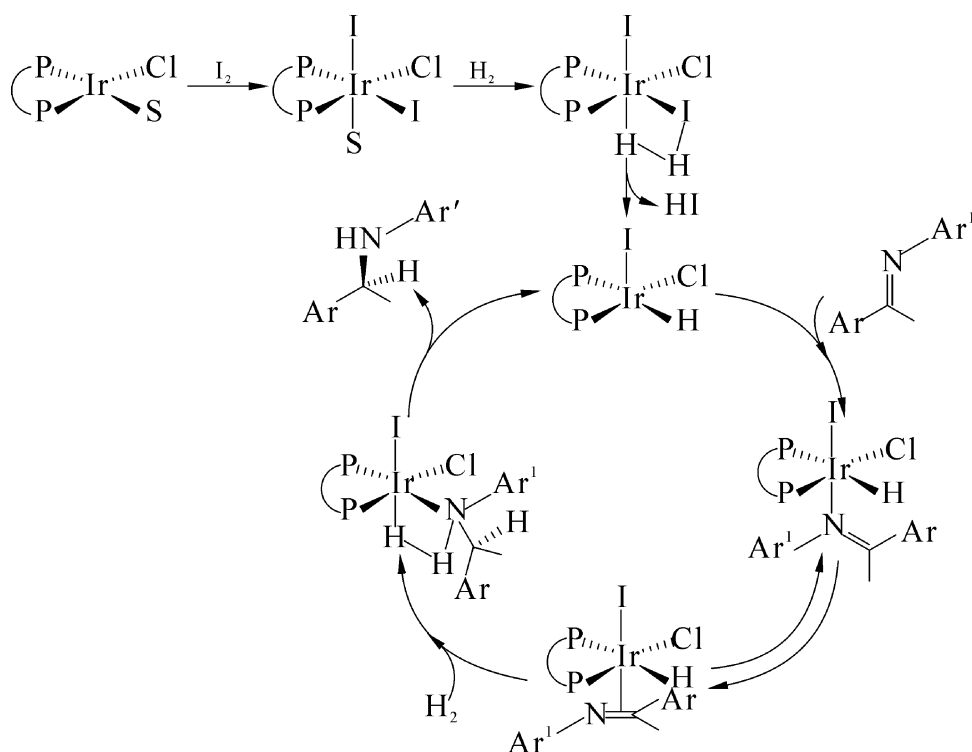


图 10-14 碘存在下铱配合物催化碳-氮双键加氢的机理

目前,不对称加氢反应已经取得显著成就。但合成性能优良的手性配体较困难,催化效率还不够高,反应条件苛刻等因素还制约着不对称加氢工业化。

10.4 不对称氧化^[40]

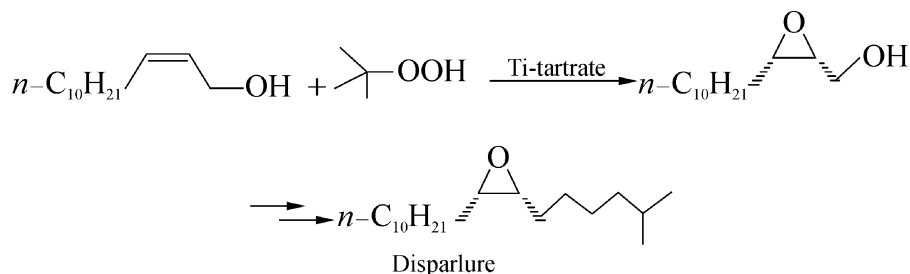
不对称氧化也是较成功的领域,其中不对称环氧化更出色。不对称氧化的关键是要寻找对氧稳定,即含氧、氮等配位原子的手性配体。在不对称加氢中成功使用的手性叔膦因易被氧化成无配位能力的氧膦而不宜使用。

10.4.1 官能团化烯烃不对称环氧化反应

10.4.1.1 Sharpless 不对称环氧化反应

1980年 Sharpless、Katsuki 以钛酸异丙酯为催化剂,叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂,耐氧化的天然手性碳化合物酒石酸二乙酯(DET)为手性配体,成功地实现了烯丙醇不对称环氧化反应,产率达 70%~90%,*e. e.* 大于 90%,成为一种典型的方法^[41-43]。加入催化量的分子筛、氢化钙、硅胶等可显著地加速反应^[44]。

完成环氧化后,生成的羟基环氧烷烃可接着进行水解,开环得到手性三醇。它们是合成激素、药物的原料。如通过不对称环氧化反应由正十三烯-2-醇合成吉普赛娥信息素(Disparlure)^[45]。



Sharpless 不对称环氧化的特点:

- (1) 反应的所有组分都是廉价的商品。
- (2) 对大多数的烯丙醇都是成功的,最高达 99.5% *e. e.*,一般也大于 90%。
- (3) 产物的绝对构型可预见。
- (4) 对反对底物中原有的手性中心不敏感。
- (5) 烯丙醇的立体结构对反应速度有明显影响。
- (6) 只适用于官能团化烯烃的不对称环氧化,TON 不高。

10.4.1.2 Sharpless 不对称环氧化机理

Sharpless 从相对分子质量测定,IR 和 ¹H NMR、¹³C NMR、¹⁷O-NMR 的结果出发,提出真正的催化剂是 C₂ 轴手性的双核酒石酸钛,如图 10-15^[46]所示。

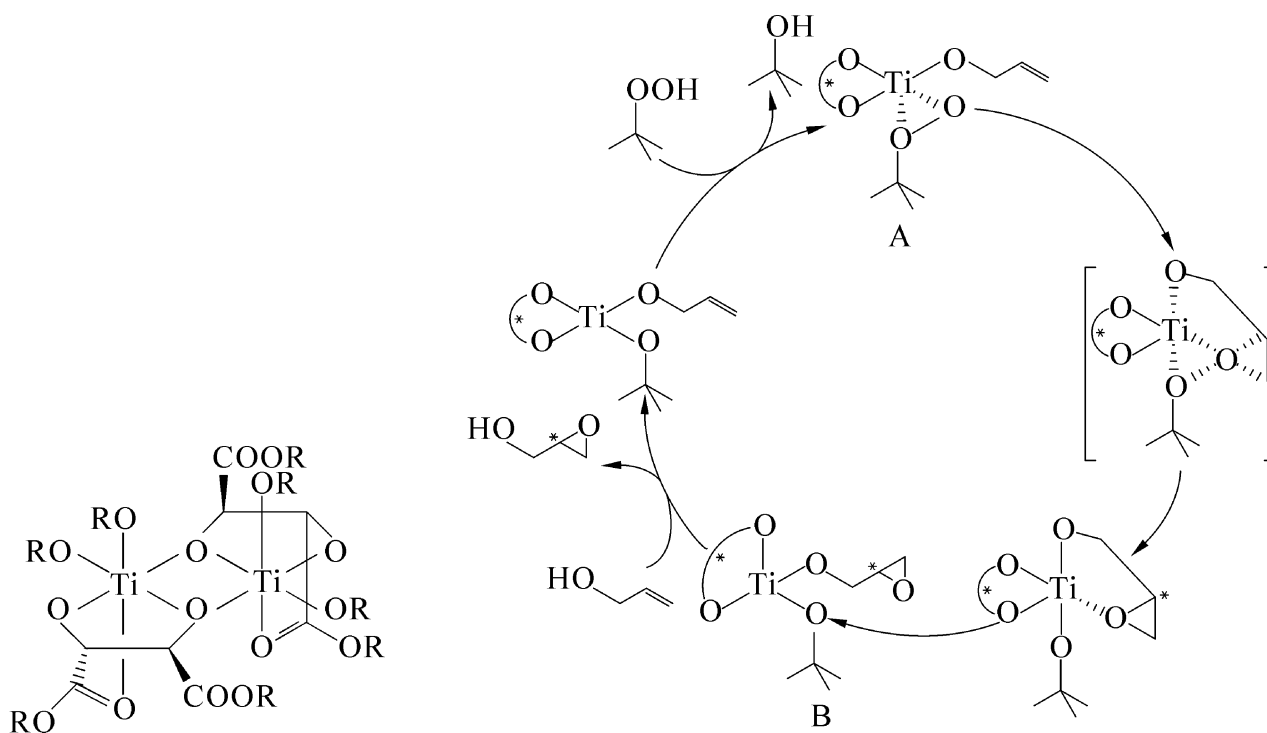


图 10-15 Sharpless 催化剂

图 10-16 Sharpless 环氧化机理

图 10-16 是这类反应的机理;主要过程包括:

- (1) C_2 轴手性的双核酒石酸钛与底物、氧化剂形成 Ti^{4+} 的配合物 A。
- (2) 氧化剂上的氧被活化,在手性配体的不对称诱导下向碳-碳双键转移,最终生成配合物 B。
- (3) 配合物 B 上的环氧丙氧基被底物置换,得到产物。
- (4) 叔丁氧基被叔丁基过氧化氢置换,完成催化循环。

10.4.1.3 Sharpless 体系的改进

对 Sharpless 体系的改进已经做了许多工作,但尚未得到满意结果。2002 年 Lattanzi 等改用 1,1-二甲基-1-(1-呋喃基)过氧甲醇作为氧化剂,结果如表 10-7 所示。虽然,表中 1 和 4 的 *e.e.* 值很高,但使用了化学计量的手性配体^[47]。

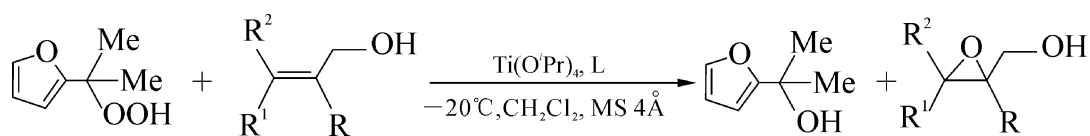
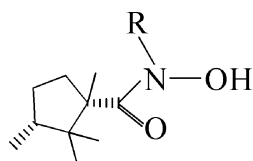


表 10-7 改进烯丙醇的不对称环氧化氧化剂

序号	底物	配体(L)	时间/h	产率/%	<i>e.e.</i> /%
1		DET	25	80	95
2		DET	22	45	85
3		DIPT	21	58	91
4		DET	25	90	>98
5		DIPT	27	87	97
6		DIPT	27	69	98
7		DIPT	21	64	96

2003 年 Prerez 等合成一系列钛酸酯,其中包括天然的手性糖类与钛的配合物,但也未取得好的结果^[48]。

Sharpless 等研究了手性酰肼胺钒配合物催化烯丙醇不对称环氧化,得到 50% *e.e.* 值的产物^[49],随后他们又用脯氨酸作为手性配体,产物 *e.e.* 值上升到 80%^[50]。



1999 年 Yamamoto 等用联二萘的衍生物与 $\text{VO}(\text{acac})_2$ 或 $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 催化烯丙醇不对称环氧化, 反应在甲苯中进行, 分离产率在 80% 左右, 结果如表 10-8^[51] 所示。

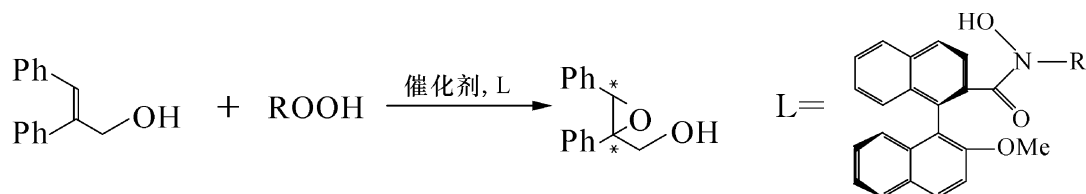


表 10-8 钒氧化物与联二萘衍生物体系催化烯丙醇不对称环氧化

序号	催化剂	氧化剂	反应条件	<i>e. e.</i> / %
1	$\text{VO}(\text{acac})_2$	CHP	14 h	25
2	$\text{VO}(\text{acac})_2$	CHP	19 h	54
3	$\text{VO}(\text{acac})_2$	CHP	5 h	65
4	$\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	TBHP	7 h	68
5	$\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	TRHP	-40°C , 10 h	40
6	$\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	TRHP	-20°C , 68 h	86
7	$\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	TRHP	-20°C , 24 h	83

2003 年 Yamamoto 又报道了用如下的酰肼胺与三-异丙氧基氧钒体系催化高烯丙醇不对称环氧化, 产率和光学选择性都不错。他们还发现, 在这个反应中过氧化异丙苯作为氧化剂比叔丁基过氧化氢要好得多, 如表 10-9^[52] 所示。

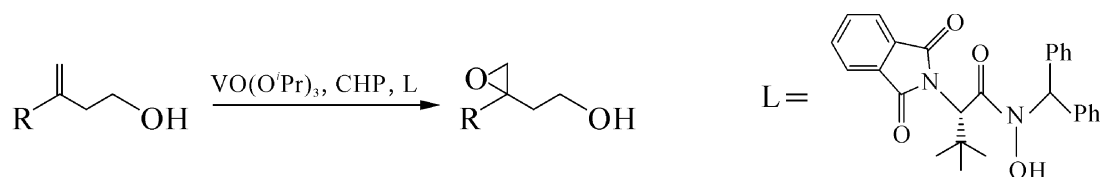
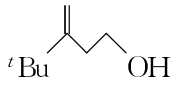
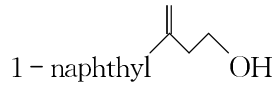
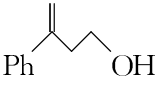


表 10-9 过氧化异丙苯对烯丙醇不对称环氧化

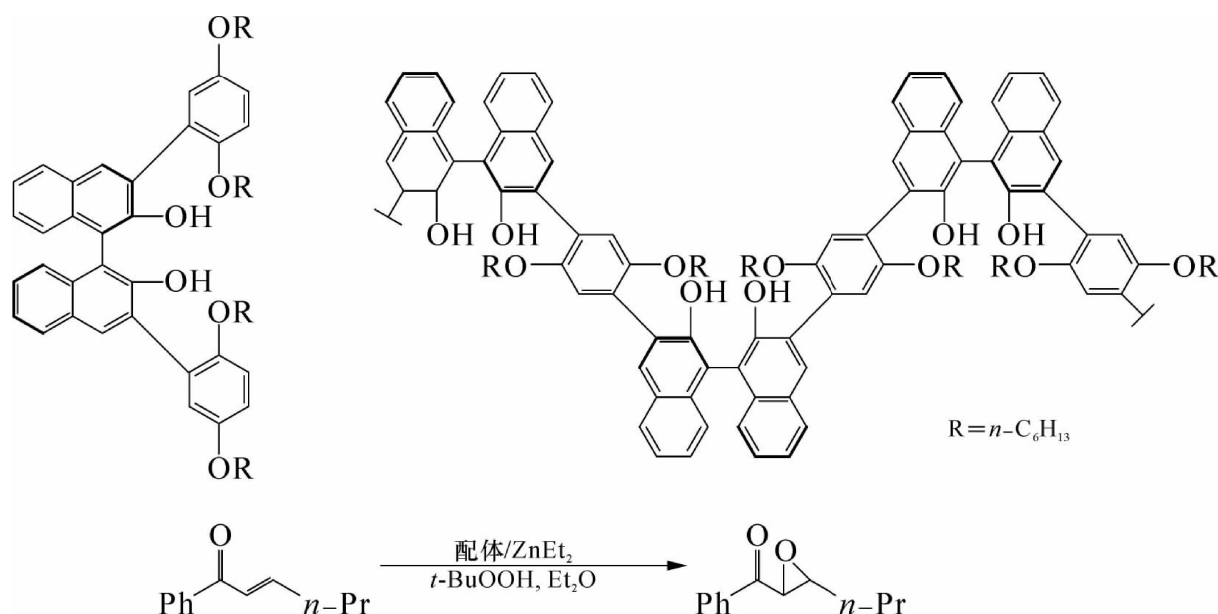
序号	底物	产率 / %	<i>e. e.</i> / %	序号	底物	产率 / %	<i>e. e.</i> / %
1		58	84	2		77	90

续 表

序号	底 物	产率/%	<i>e. e.</i> /%	序号	底 物	产率/%	<i>e. e.</i> /%
3		89	90	5		42	91
4		70	89				

10.4.2 α, β -不饱和酮的不对称环氧化

α, β -不饱和酮也是官能团化烯烃,且酮羰基对氧化反应较稳定。在手性配体 BINOL 衍生物和二乙基锌催化下用叔丁基过氧化氢氧化苯基-2-己烯酮,得到手性的环氧化产物产率 75%, 30%*e. e.*。但在相同条件下,用 BINOL 衍生物的聚合物则产率 92%, 76%*e. e.*, 不仅增加了产率而且使光学选择性大幅度提高^[53]。



10.4.3 非官能团化烯烃不对称环氧化^[54]

10.4.3.1 手性 Salen 过渡金属有机配合物催化剂

1990 年 Jacobsen^[55] 和 Katsuki^[56] 分别报道了,用手性二胺制备的 Salen 锰是高选择性的不对称环氧化催化剂。它们合成简单,稳定性好,最大的优点是可催化非官能团化烯烃不对称环氧化。常用的氧化剂是亚碘酰苯、次氯酸钠,也有用过量的双氧水甚至分子氧作氧化剂的。他们开始使用的催化剂如图 10-17、图 10-18 所示,但 *e. e.* 值并不理想。

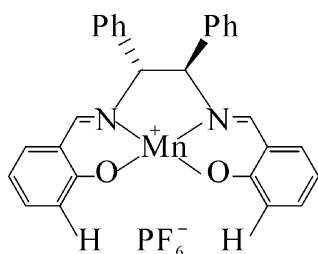
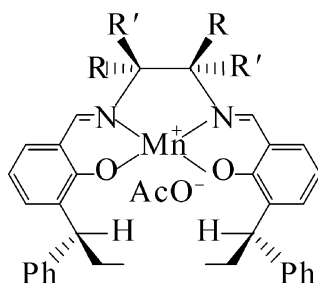
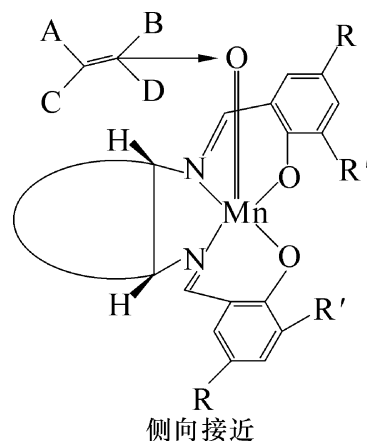


图 10-17 Jacobsen 催化剂



R=Ph, R'=H; R=H, R'=Ph; R=Ph, R'=Me

图 10-18 Katsuki 催化剂

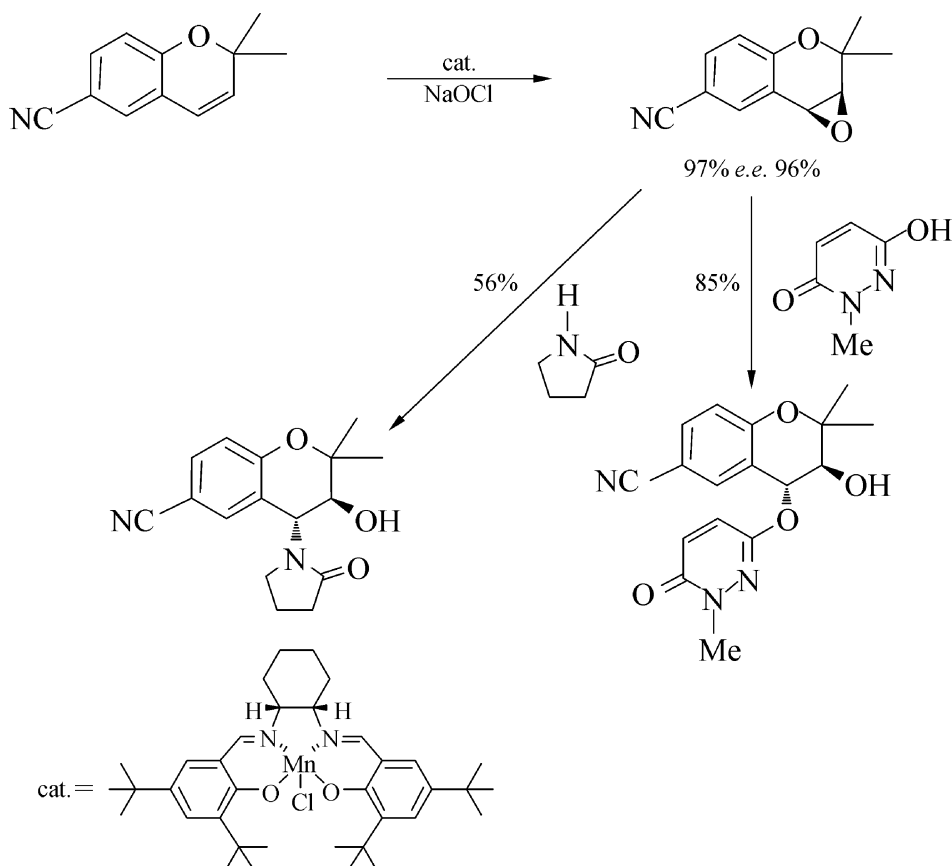


侧向接近

图 10-19 烯烃向中心金属配位

Jacobsen 在手性 Salen 锰配合物的 C-3 和 C-3' 位(原水杨醛的 3 位)上引入大体积的叔丁基,使底物烯烃向中心金属接近时,由于空间互相作用而影响底物的取向,从而提高光学选择性,如图 10-19 所示。

该催化体系对顺式非官能团化的烯烃最有效,如合成下面两个抗高血压药^[57]。



10.4.3.2 适用底物范围

手性 Salen 锰配合物催化的烯烃环氧化适用底物范围很宽。前面介绍的顺式烯烃不对称环氧化;共轭 *Z*-烯炔,主要得到反式环氧化物^[58]。其他还有:非环共轭多烯^[59]、环二烯^[60]、杂环烯胺^[61]、肉桂酸酯^[62]、共轭三取代^[63],甚至四取代烯烃^[64]、烯基醚^[65]、*R*-蒎烯^[66]等。虽然, α -烯烃的不对称氧化较难,但在低温下苯乙烯还是取得了较好的结果^[67]。

10.4.3.3 手性 Salen 锰催化烯烃不对称环氧化机理

Kochi 等认为手性 Salen 锰催化烯烃不对称环氧化的催化活性物种是五价锰单氧配合物,由氧桥连接的双-四价锰有机配合物可以检测到,但只是一个过渡态物种,机理如图 10-20^[68]所示。但是,从 *Z*-烯炔可得到反式-环氧化物看,五价锰单氧配合物上氧向烯烃转移可能通过如图 10-21 所示的自由基^[69]。

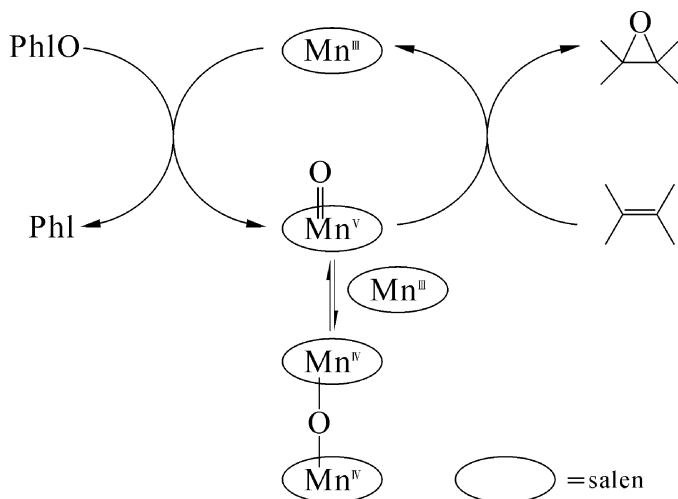


图 10-20 手性 Salen 锰催化烯烃不对称环氧化机理

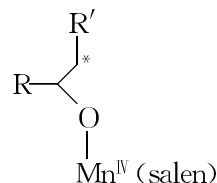
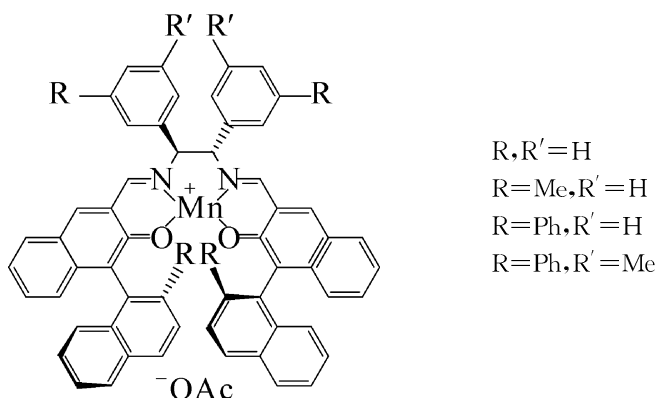
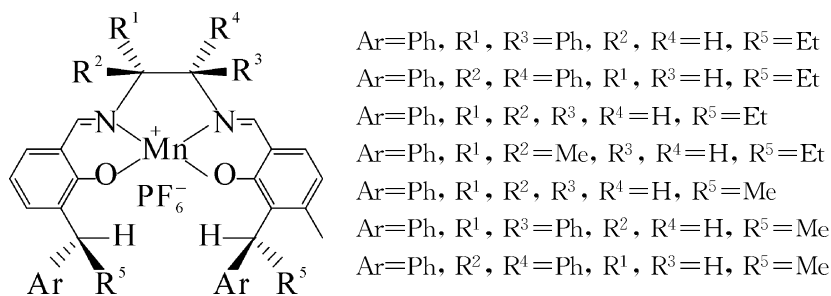


图 10-21 氧转移机理

10.4.4 Katsuki 对催化剂的改进

Katsuki 在通过调变手性二胺骨架 4,4'-位、Salen 锰 3,3'-位(原水杨醛)的取代基来发现 *Z*-型底物环氧化产物的 *e. e.* 值受二胺骨架 4,4'-位取代基控制,对 *E*-型底物环氧化产物的 *e. e.* 值受 Salen 锰 3,3'-位支配,引入大体积取代基还可提高产率。因为大体积取代基可抑制形成低活性的 μ -OXO 二聚体,也就是提高了溶液中有效催化剂浓度^[70]。

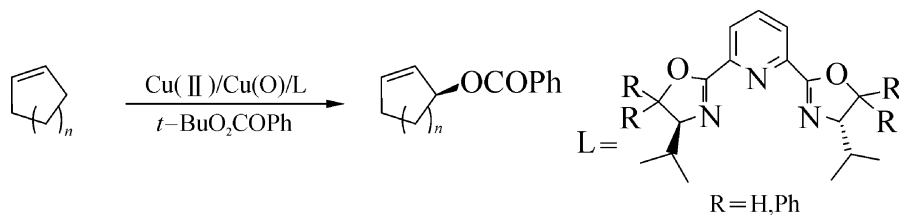
1993 年 Katsuki 等设计了在 3,3'-位上引入具有轴手性取代基的 Salen 锰催化剂^[71]。在氧化吡啶存在下,催化 *Z*-烯烃不对称环氧化,*e. e.* 值在 86%~91%之间;*Z*-共轭烯炔 *e. e.* 值最高达 98%。催化二甲基苯并吡喃时,TON 达 9 200 和 99%*e. e.*^[72]。这个催化剂具有非平面结构,在反应条件下是稳定的,并可以循环使用。



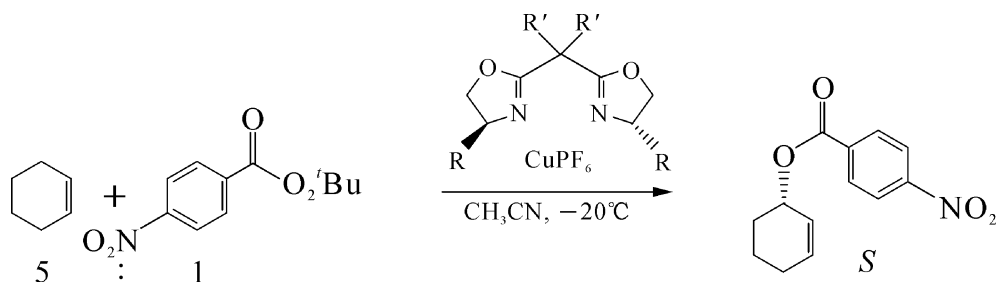
10.4.5 Kharasch 型不对称氧化

Kharasch 型不对称氧化是指双键的 α -氢不对称氧化,生成手性烯丙酯。它水解就可得到手性烯丙醇类化合物。

在 Ag 催化下,丙烯 α -氢氧化生成丙烯醛已实现工业化。Cu 是 Ag 的同族元素,价格低且配合物较多,一般选择它作为中心金属。在不对称催化氧化时使用环状烯烃作为反应底物,效果更好。1996 年 DattaGupta 报道了用手性 2,6-二噁唑啉衍生物取代吡啶/铜配合物催化过氧化苯甲酸叔丁酯对环己烯氧化,生成苯甲酸环己烯酯,81% *e. e.* [73]。



2002 年 Andrus 等报道,六氟磷酸铜/双-噁唑啉衍生物催化对-硝基过氧苯甲酸叔丁酯对环烯烃 α -氢氧化,生成 94%~99% *e. e.* 对-硝基苯甲酸环烯酯。用环己烯为底物,得到对-硝基苯甲酸环己烯酯,最高 *e. e.* 值达 96%。反应在 -20°C 下进行,反应速度很慢,但有利于提高光学选择性。表 10-10 给出了手性配体上取代基变化对光学选择性的影响 [74]。

表 10-10 环己烯 α -氢的不对称催化氧化

序号	R	R'	时间/天	产率/%	<i>e.e.</i> /%	序号	R	R'	时间/天	产率/%	<i>e.e.</i> /%
1	<i>t</i> -Bu	Me	7	61	84	6	<i>t</i> -Bu	Et	16	25	16
2	—	Me	21	43	80	7	Ph	Et	13	50	75
3	Ph	Me	17	44	96	8	Bn	Et	12	50	53
4	Bn	Me	6	30	71	9	<i>i</i> -Pr	Et	5	26	78
5	<i>i</i> -Pr	Me	6	40	82						

Andrus 在 -35°C 下用 ^{13}C NMR 研究了这一反应并提出了反应机理,如图 10-22 所示。

反应过程主要包括:

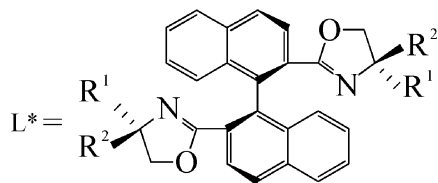
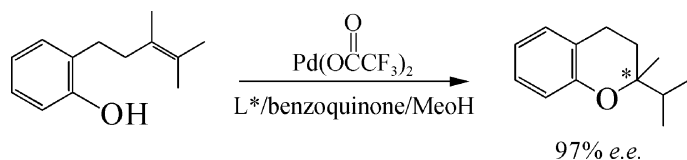
(1) CuPF_6 与手性配体形成一价铜的手性配合物。

(2) 加入环己烯后能发现它与 CuPF_6 有 η^2 -型配位,但并未发现底物、手性配体和铜三者形成的中间体。

(3) Beckwith 和 Zavistsas 建议^[75],光学选择性很可能是对-硝基过氧苯甲酸叔丁酯将环己烯转变成烯丙基位的自由基,当它接近配位的对-硝基苯甲酸负离子的手性铜时,进攻 C_2 -铜配合物空间位阻最小处,生成的中间物继续重排得到 *S* 型的酯,完成催化循环。

10.4.6 Wacker 型不对称氧化环化

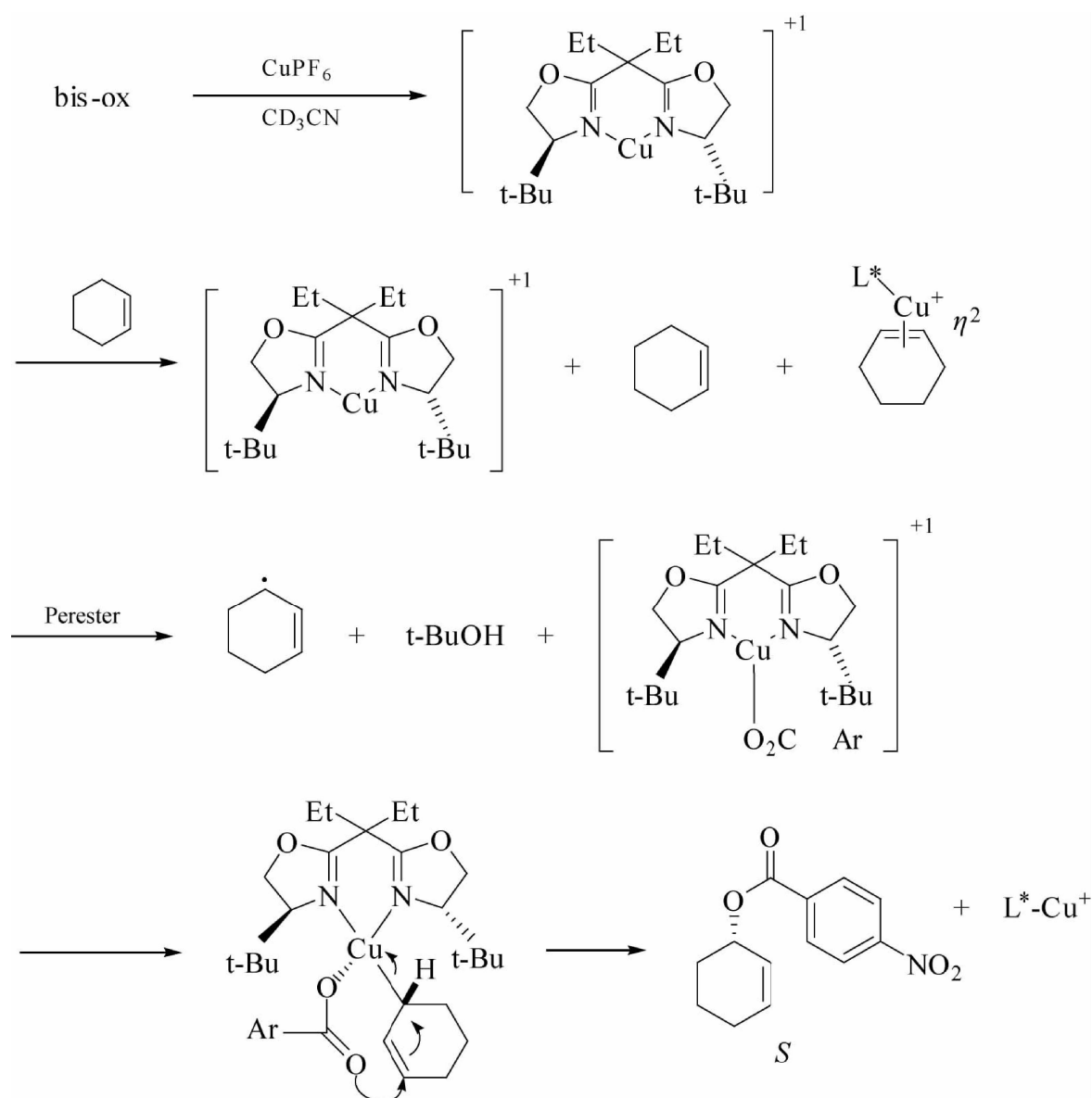
Hayashi 等报道由二-三氟乙酸钯/手性配体/对苯醌体系可催化邻位烯基取代苯酚的不对称氧化环化,*e.e.* 值达 97%^[76]。



(*S,S*)-ip-boxax: $\text{R}^1=\text{Pr}, \text{R}^2=\text{H}$

(*S,S*)-ph-boxax: $\text{R}^1=\text{Ph}, \text{R}^2=\text{H}$

(*S,S*)-bn-boxax: $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{Ph}, \text{R}^2=\text{H}$

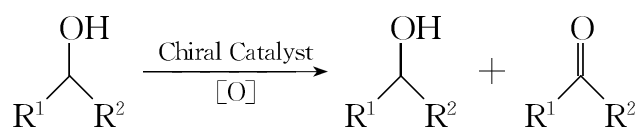
图 10-22 环己烯 α -氢的不对称催化氧化机理表 10-11 在离子型钯/(S,S)-ip-boxax 催化 Wacker 型不对称氧化环化^[77]

序号	催 化 剂	钯/配体(mol)	时间/h	产率/%	<i>e.e.</i> /%
1	$\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ -(S,S)-ip-boxax	10/10	24	44	54(S)
2	$\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ -(S,S)-ip-boxax	10/10	24	75	96(S)
3	$\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ -(S,S)-ip-boxax	10/20	0.8	91	97(S)
4	PdCl_2 -(S,S)-ip-boxax-2AgBF ₄	10/20	1	91	98(S)
5	PdCl_2 -(S,S)-ip-boxax-2AgPF ₆	10/20	1	87	95(S)
6	PdCl_2 -(S,S)-ip-boxax-2AgSbF ₄	10/20	1	86	97(S)
7	$\text{Pd}(\text{OCOCH}_3)_2$ -(S,S)-ip-boxax	1/2	5	75	94(S)

催化 2-(2,3-二甲基-2-戊烯基)苯酚不对称氧化环化,生成二氢苯并呋喃衍生物,产率 75% 和 96% *e. e.* (表 10-11/2)。Pd(MeCN)₄(BF₄)₂/(*S,S*)-ip-boxax 的活性更高,在 50 分钟内产率 91%, 97% *e. e.* (表 10-11/3)。用银盐脱去 PdCl₂-(*S,S*)-ip-boxax 中的氯后,其催化活性和光学选择性都很好(表 10-11/4~6)。表 10-11/7 是催化剂量降至 10~20 mmol/mol,在甲醇回流温度下用分子氧氧化的结果,产率 75%, 94% *e. e.*。

10.4.7 外消旋仲醇不对称动力学拆分

动力学拆分(kinetic resolution)是获得手性产物的另一个有效手段。Rychnovsky 首先用催化不对称氧化方法对外消旋仲醇进行动力学拆分^[78]。



Toste 报道,在室温、手性配体存在下,用 VO(OPr)₃ 催化分子氧对 α-羟基酸酯不对称氧化动力学拆分,得到手性的羟基酸酯和酮酸酯,产率和 *e. e.* 值都不错,结果如表 10-12^[79] 所示。

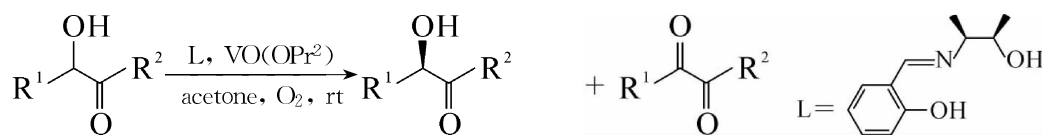


表 10-12 α-羟基酸酯的氧化动力学拆分

序 号	R ¹	R ²	时间/h	转化率/%	产率/%	<i>e. e.</i> /%
1	Ph	OEt	10	51	49(95)	99
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	OMe	5.5	62	38(69)	95
3	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	OMe	4	57	35(88)	98
4	Ph	NH ^t Bu	12	52	48(97)	72

注:括号外是手性羟基酸酯产率,括号内是总产率。

Stoltz 等^[80]用鹰爪豆碱与钪有机配合物催化 α-苯乙醇不对称氧化动力学拆分,转化率中等,除使用醋酸钪时 *e. e.* 值不高外,其他都较高,最高达 98.7%,结果如表 10-13 所示。

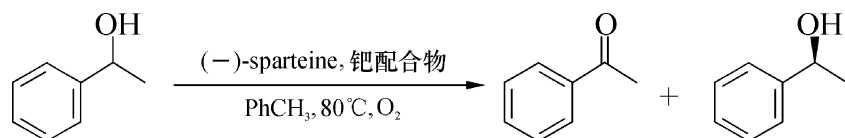


表 10-13 鹰爪豆碱/钯有机配合物催化 α -苯乙醇不对称氧化动力学拆分

序号	钯配合物	时间/h	转化率/%	<i>e. e.</i> /%	S
1	Pd(OAc) ₂	24	15.1	13.7	8.8
2	Pd ₂ (dba) ₃	55	66.2	81.5	5.7
3	PdCl ₂	96	62.6	98.0	16.3
4	Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂	36	51.7	79.8	16.5
5	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	36	57.4	92.1	16.9
6	[(allyl)PdCl] ₂	96	60.2	96.9	18.0
7	Pd(nbd)Cl ₂	96	59.9	98.7	23.1

表 10-14 给出了鹰爪豆碱/Pd(nbd)Cl₂ 催化 α -芳基乙醇时,芳基变化对不对称氧化动力学拆分的影响。

表 10-14 鹰爪豆碱/Pd(nbd)Cl₂ 催化不同仲醇不对称氧化动力学拆分

序号	芳香基	时间/h	转化率/%	醇产率/%	总产率/%	醇 <i>e. e.</i> /%
1	苯	96	59.9	37	93	98.7
2	4-甲氧基苯	96	66.6	32	96	98.1
3	4-氟苯	54	63.6	32	88	97.4
4	1-萘	192	55.9	43	97	78.4
5	2-萘	112	55.2	44	99	99.0
6	2-甲苯	144	48.4	49	95	68.7

10.5 不对称环丙烷化反应

由于环丙烷容易开环,它们是重要的有机合成的中间体^[81]。许多天然产物和药物中,因含有手性环丙烷结构单元而具有生理活性,除虫菊酯就是这类化合物的典型例子^[82]。

用游离碳卡宾与烯烃反应是合成环丙烷的经典方法。众所周知,游离碳卡宾太活泼,反应选择性很低,不宜用于合成手性环丙烷^[83]。Fischer 型和 Schrock 型过渡金属卡宾配合物都能与取代烯烃反应生成环丙烷衍生物,而且选择性好(参阅 7.4.2 节)^[84]。虽然,用化学计量的过渡金属卡宾配合物与烯烃反应合成环丙烷并无实用意义,但为后来的催化环丙烷化,特别是不对称催化环丙烷化打下了基础。

Yates 等发现 Cu、Rh、Co、Ru 等低价的过渡金属有机配合物能催化重氮化合物分解^[85],随后研究发现,重氮化合物分解后原位生成过渡金属卡宾中间体^[86]。根据 Chauvin

提出的[2+2]环加成机理(参阅 7.4.1.5 节),该中间体可与烯烃配位,生成四元金属杂环中间体,经过还原消除得到环丙烷衍生物及低价过渡金属有机配合物^[84],实现了催化循环,如图 10-23 所示。酰基重氮化合物是环丙烷化反应中常用的底物^[87]。

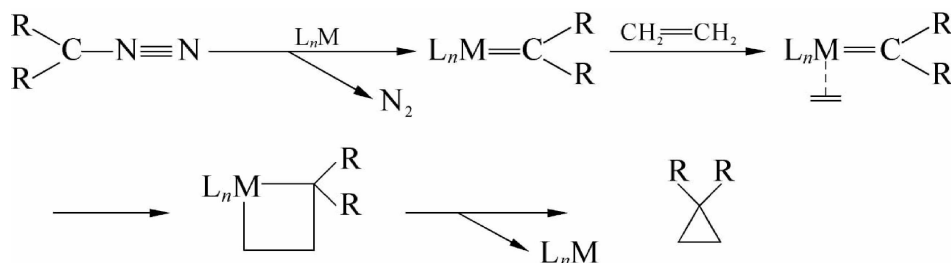


图 10-23 过渡金属配合物催化环丙烷反应的机理

也就是说,要实现不对称催化环丙烷化反应,就是要选择一个合适的手性过渡金属有机配合物或一个合适的手性配体与过渡金属有机配合物组成催化体系来催化重氮化合物与烯烃的不对称环丙烷化反应。因此,设计与合成手性配体是当前研究不对称环丙烷化反应的关键^[88, 89]。

10.5.1 手性铜配合物催化不对称环丙烷化反应

从现有文献看,铜有机配合物是最有效的环丙烷化反应催化剂。早在 1966 年, Nozaki 等人用手性水杨醛亚胺铜配合物催化苯乙烯与重氮乙酸乙酯反应,得到 2-苯基环丙烷甲酸乙酯的顺/反异构体混合物,其中以反式为主, *e. e.* 值只有 6%^[90]。尽管反应的 *e. e.* 值很低,但开创了不对称催化环丙烷化反应的先河。

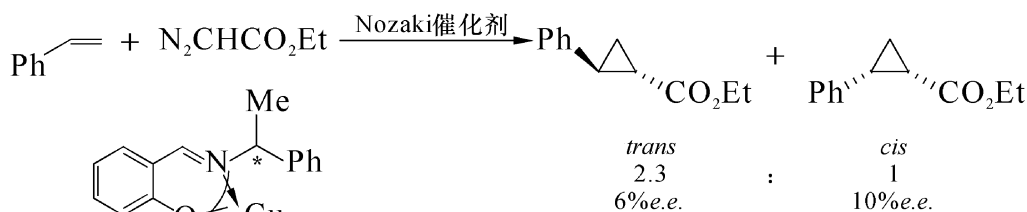


图 10-24 Nozaki 催化剂及反应

Aratani 等以天然的手性丙氨酸酯或苯丙氨酸酯与芳基 Grignard 试剂反应、水解,得到相应的手性氨基醇,再与水杨醛反应制得 Schiff 碱。它与铜配位生成的 Salen 铜催化 2,5-二甲基-2,4-己二烯与重氮乙酸薄荷酯不对称环丙烷化,获得了高达 94% *e. e.* 值的环丙烷产物^[91-93]。

正是由于这一突破性进展,日本住友化学公司将 Aratani 类型的催化剂用于异丁烯与重氮乙酸乙酯反应,得到抗生素 Cilastatin 的关键中间体 S-2,2-二甲基环丙酸乙酯, *e. e.* 值达到 92%^[94],这是不对称环丙烷化工业应用的一个例子,如表 10-1 所示。

以后又有人在手性 Schiff 碱的结构修饰方面做了许多工作,例如用 α -醛基吡啶、手性

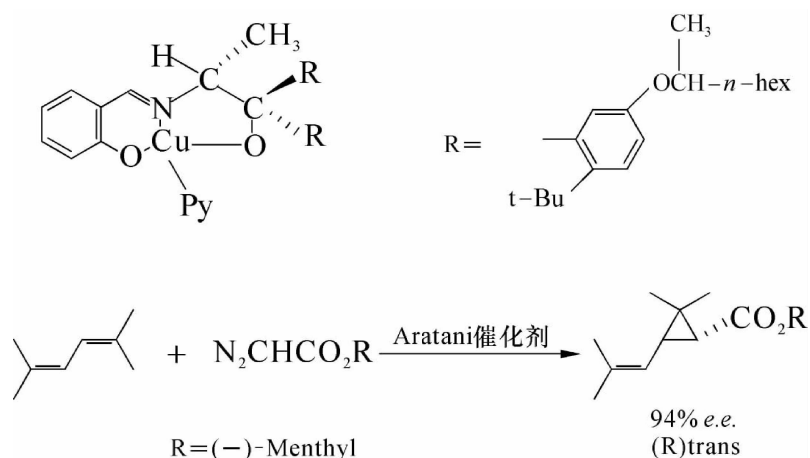


图 10-25 Aratani 催化剂及反应

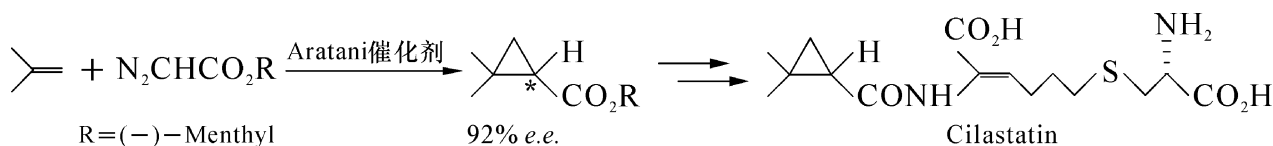


图 10-26 合成 Cilastatin

联萘酚与手性胺醇^[95, 96]合成了 Schiff 碱配体;用手性联萘二胺与取代水杨醛合成了 C_2 轴手性配体^[97],都与铜形成有机配合物催化不对称环丙烷化反应,但却未有大的突破。

1986 年 Pfaltz 等人以价廉易得的 *S*-或 *R*-型焦谷氨酸为原料,合成具有 C_2 轴手性的半咕啉铜配合物^[98],催化苯乙烯与重氮乙酸酯的环丙烷化反应,产物 *e.e.* 值高达 97%^[99]。在该反应中真正的催化活性物种是由苯肼或重氮化合物还原生成的一价铜配合物,如图 10-27 所示。以后, Pfaltz 又合成了氰基被甲基取代的半咕啉铜配合物^[100],在苯乙烯的环丙烷反应中同样具有很高的对映选择性,但是 Pfaltz 催化剂对二取代、三取代烯烃的环丙烷化反应选择性较低。

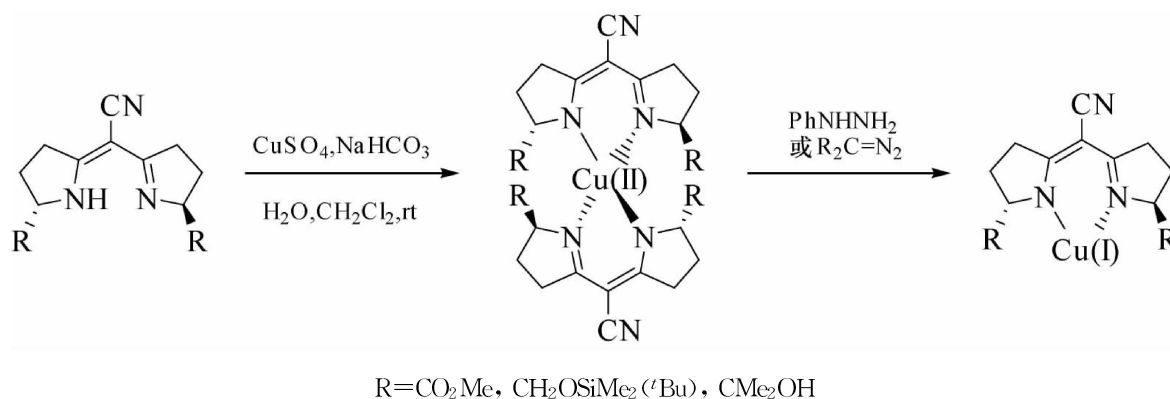


图 10-27 Pfaltz 催化剂

受上述半咕啉铜配合物结构启发,20 世纪 90 年代初, Masamune^[101, 102], Evans^[103] 以及

Pfaltz^[104]分别独立地合成了一系列双噁唑啉手性配体,如图 10-28 所示。

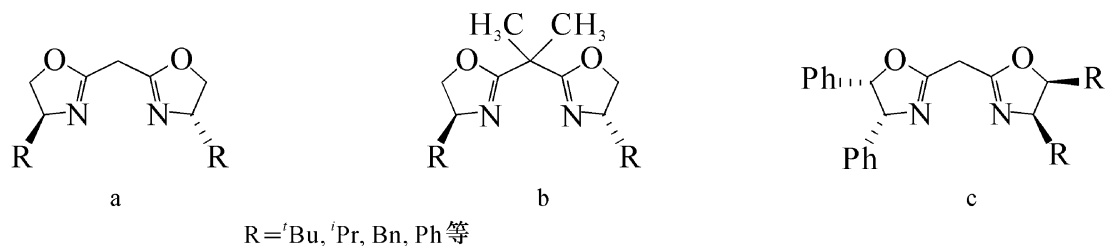


图 10-28 双噁唑啉手性配体

这类化合物被认为是最具有工业应用前景的配体^[105-108],这是因为它们可以由手性氨基醇与丙二酸酯缩合而成^[109]。手性氨基醇可由自然界广泛存在的手性氨基酸制备;而丙二酸酯是常见的工业产品,原料易得,合成容易。这类化合物也是 C_2 轴手性化合物,与铜有机配合物组成的体系催化不对称环丙烷化反应的立体选择性都很好,如表 10-15 所示。

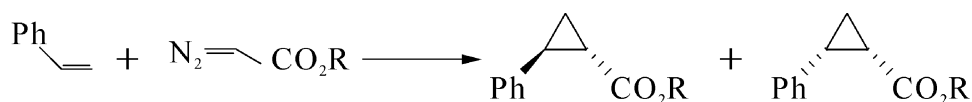


表 10-15 手性双噁唑啉铜配合物催化苯乙烯不对称环丙烷化反应

序号	配体	R	<i>trans/cis</i>	<i>e. e. (trans)/%</i>	<i>e. e. (cis)/%</i>
1	a	Et	75/25	90	77
2	a	D-menthyl	84/16	98	96
3	b	Et	73/27	99	97
4	b	'Bu	81/19	96	93

双噁唑啉配体 a, b 的 R 可以是不同的取代基,其中 R = 'Bu 效果最好,但这两类配体只对一取代、反式二取代、端烯烃的环丙烷化反应有效,对顺式 1,2-二取代,尤其是三取代烯烃很差。而配体 c 与 $\text{CuClO}_4(\text{CH}_3\text{CN})_4$ 生成的 Cu^+ 配合物,催化 2,5-二甲基-2,4-己二烯与重氮乙酸酯的反应,顺反式选择性及反式 *e. e.* 值均达到了 Aratani 催化剂的水平,为不对称催化生产除虫菊酯类手性农药又提供了一类新的方法,如表 10-16 和图 10-28 所示。

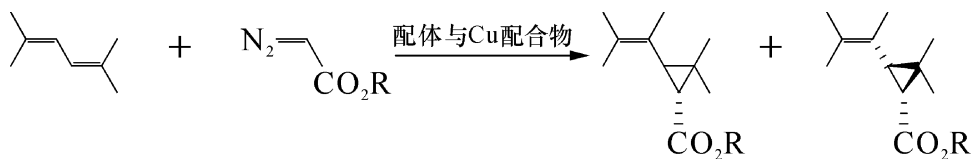


表 10-16 双噁唑啉铜配合物催化 2,5-己二烯的环丙烷化反应

序 号	配 体	R	<i>trans/cis</i>	<i>e. e. (trans)/%</i>	<i>e. e. (cis)/%</i>
1	a	L-menthyl	86/14	24	16
2	c	L-menthyl	92/8	92	84
3	c	BHT	94/6	94	
4	c	DCM	95/5	94	

注: BHT=2,6-二叔丁基-4-甲酚; DCM=二环己基甲醇。

以 D-或 L-酒石酸^[110]、手性联苯^[111]、手性联萘为手性骨架合成了噁唑啉配体,如图 10-29 所示。这些配体含有多个手性中心,但它们的性能并不理想。

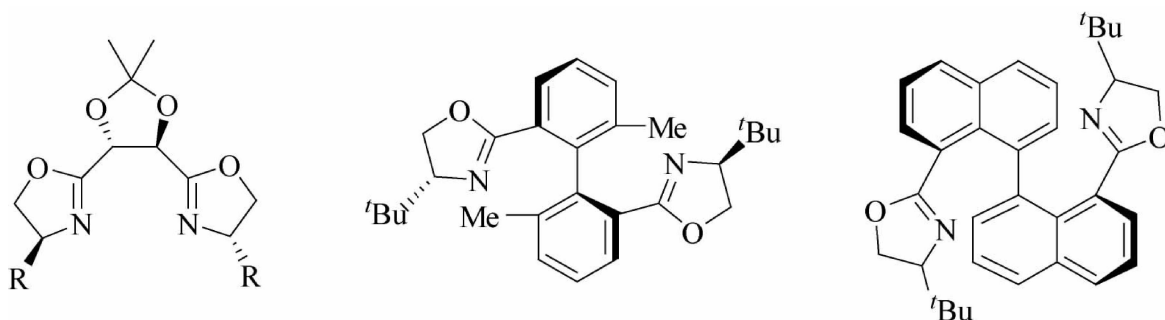


图 10-29 多重手性中心的双噁唑啉配体

Kanemasa^[112]、Andersson^[113]分别合成了结构相对简单的含有 sp^3 氮原子的手性二胺作为铜的配体,如图 10-30 所示。它们催化烯烃的不对称环丙烷反应,得到了中等以上的光学收率。

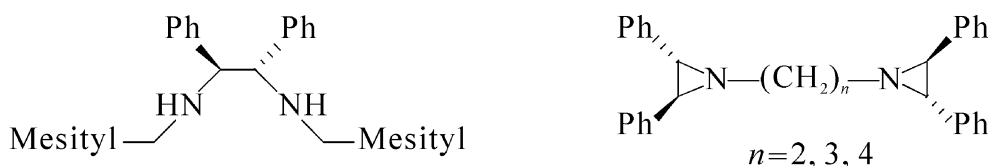


图 10-30 手性二胺配体

10.5.2 手性铑配合物催化不对称环丙烷化反应

能够有效促进重氮化合物分解的最简单的铑催化剂是 $Rh_2(OAc)_4$ ^[114],这是一个配位不饱和的铑簇合物^[115]。1993 年 Davies 等人合成了一类 N-(芳基磺酰基)-四脯氨酸二铑配合物,可以看作 $Rh_2(OAc)_4$ 中乙酸根上的甲基换上了手性吡咯烷^[116],如图 10-31 所示。

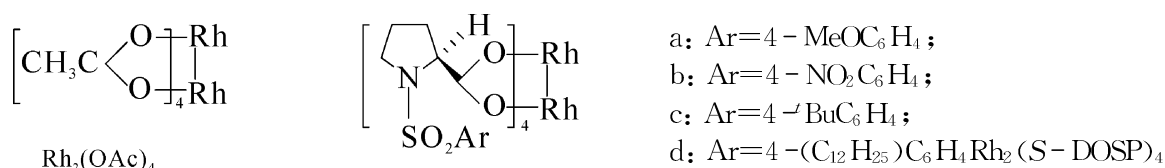


图 10-31 羧酸铑的结构

这类配合物催化烯烃不对称环丙烷化反应的效果较好,其中四-[(*N*-4-十二烷基苯基磺酰基)-*L*-脯氨酸基]二铑—— $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ 最好^[117],如表 10-17 所示。

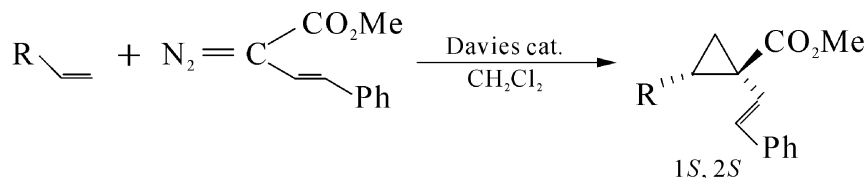


表 10-17 Davies 催化剂用于烯烃的环丙烷化反应

Davies cat.	烯烃的 R	<i>t</i> /°C	<i>e. e.</i> /%	收率/%
a	Ph	25	76	
b	Ph	25	83	
c	Ph	25	90	79
d	Ph	-78	98	68
c	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	25	89	91
d	<i>p</i> -ClC ₆ H ₅	-78	>97	70
c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅	25	83	87
d	<i>p</i> -MeC ₆ H ₅	-78	90	41

$\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ 也能催化共轭二烯与乙烯基重氮乙酸酯的不对称环丙烷化,生成顺式二乙烯环丙烷,*e. e.* 值大于 90%^[118]。它发生 Cope 重排,得到含有多个手性中心的环庚二烯衍生物,如图 10-32 所示。

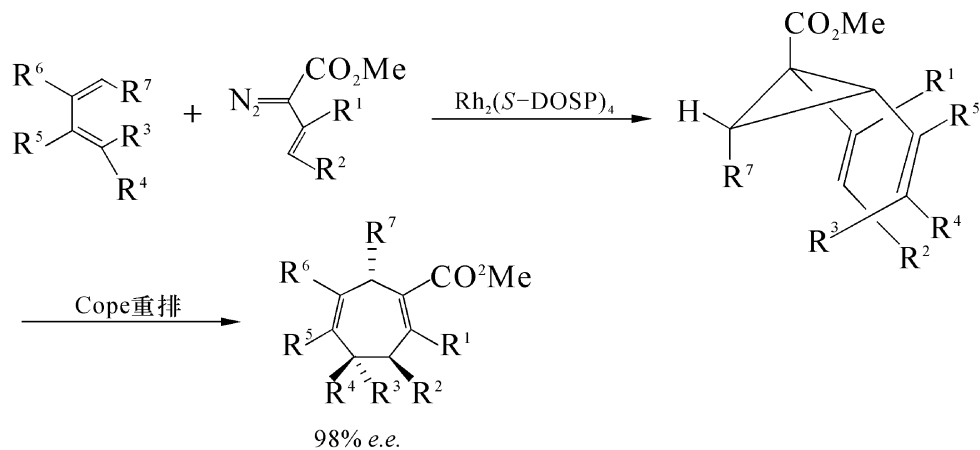


图 10-32 $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ 催化共轭二烯烃环丙烷化

近十几年来,分子内的环丙烷化反应也引起了人们的注意。通过分子内环丙烷化反应可得到双环产物,由于环张力的影响,只生成一种非对映异构体。Doyle 等人合成了几种类

型的手性酰胺/ Rh^{2+} 配合物,如吡咯烷酮类 $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ ^[119],噁唑烷酮类 $\text{Rh}_2(4S\text{-MEOX})_4$ ^[120],咪唑啉酮类 $\text{Rh}_2(4S\text{-MACIM})_4$, $\text{Rh}_2(4S\text{-MPIM})_4$, $\text{Rh}_2(4S\text{-MBOIM})_4$ ^[121]以及氮杂环丁酮类 $\text{Rh}_2(4S\text{-IBAZ})_4$ ^[122]等,如图 10-33 所示。

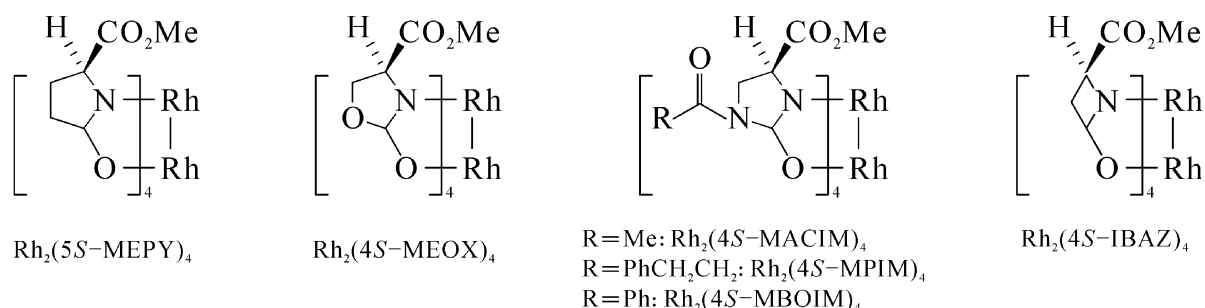
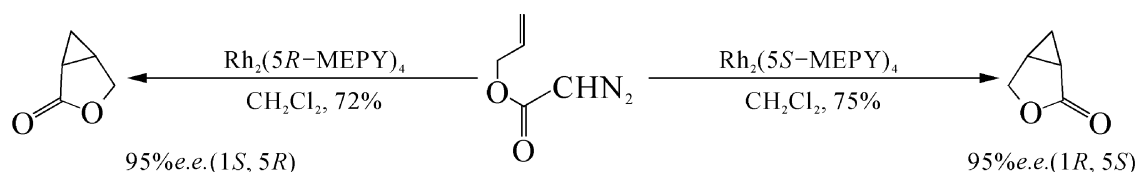
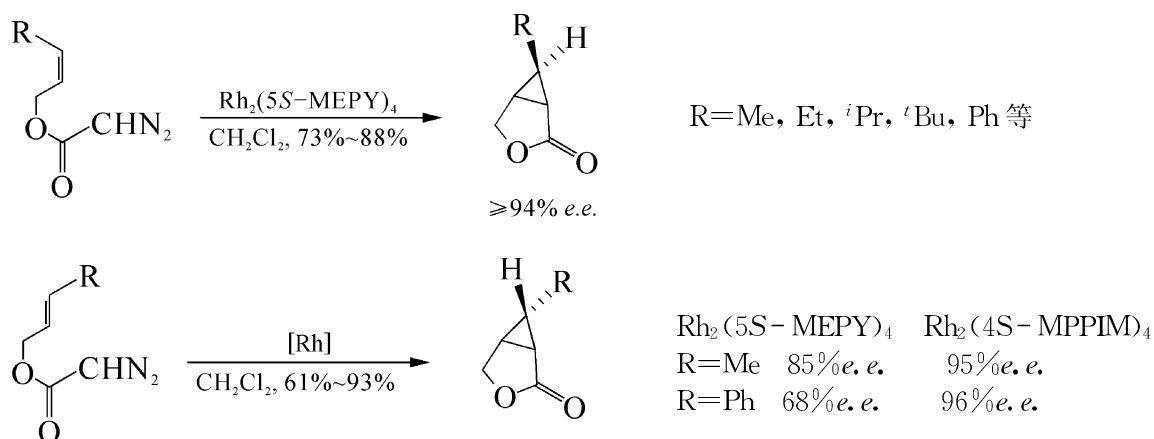


图 10-33 Doyle 催化剂

这些铑簇合物催化分子间的不对称环丙烷化反应的选择性并不好^[125, 126],但却是优良的分子内不对称环丙烷化反应催化剂^[127]。例如,在 10^{-3}mol $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ 的催化下,重氮乙酸烯丙酯能形成(1*R*, 5*S*)-型的 3-氮杂二环[3.1.0.]-2-己酮,产率 75%和 95% *e.e.*。而用不同构型的 $\text{Rh}_2(5R\text{-MEPY})_4$,在同样条件下,则得到(1*S*, 5*R*)的产物,光学收率与产率几乎相同。



重氮乙酸烯丙酯为顺式烯烃时,需用 $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$ 催化;如是反式烯烃则要改用 $\text{Rh}_2(4S\text{-MPPIM})_4$ 催化才能得到高对映选择性。



利用以上的方法,还可以合成 Renin 抑制剂^[128]和 Presqualene 醇^[129]的关键中间体。

手性钨^[130]、手性钴^[131]等有机配合物也能催化烯烃与重氮化合物的不对称环丙烷化反应,但远没有铜和铑研究的深入。

参考文献

- [1] 林国强,陈耀全,陈新滋,等. 手性合成. 北京:科学出版社,2000.
- [2] Akutagawa, S. *Top Catal.* 1997,4:271.
- [3] Horner L, Siegel H, Buthe H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1968,7:942.
- [4] Knowles W S, Sabacky M J. *Chem Commun*, 1968:1445.
- [5] Bermani W F E, Jonathan N. *J Chem Soc (A)*, 1968:1711.
- [6] (a) Kagan H B, Dang T P. *J Chem Soc D* 1971:481;
(b) Kagan H B, Dang T P. *J Am Chem Soc*, 1972,94:6429.
- [7] Morrison J D, Burnett R E, Aguiar A M, et al. *J Am Chem Soc*, 1971,93:1301.
- [8] Hayashi T, Kumada M. *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*. Ed: Y. Ishii, Tsutsui, Plenum. New York. 1978, 2:159.
- [9] 曾庆恒. 大连化学物理研究所博士论文,2006.
- [10] Knowles W S. *Acc Chem Res*, 1983,16:106.
- [11] Chan A S C, Pluth J J, Halpern J. *J Am Chem Soc*, 1980,102:5952.
- [12] Lubell W D, Kitamura M, Noyori R. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991,2:543.
- [13] Heller D, Holz J, Drexler H J, et al. *J Org Chem*, 2001,66:6816.
- [14] Yasutake M, Gridnev I D, Higashi N, et al. *Org Lett*, 2001,3:1701.
- [15] Tang W, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 2002,41:1612.
- [16] Manimaran T, Wu T C, Klobucar W D, et al. *Organometallics* 1993,12:1467.
- [17] Crameri Y, Foricher J, Scalone M, et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997,8:3617.
- [18] Jones S W, Palmer C F, Paul J M, et al. *Tetrahedron Lett*, 1999,40:1211.
- [19] (a) Burk M J, Feaster J E, Nugent W A, et al. *J Am Chem Soc*, 1993,115:10125;
(b) Burk M J, Allen J G, Kiesman W F. *J Am Chem Soc*, 1998,120:657.
- [20] (a) Scott J W, Kieth D D, Nix G Jr, et al. *J Org Chem*, 1981,46:5086;
(b) Vineyard B D, Knowles W S, Sabacky M J, et al. *J Am Chem Soc*, 1977, 99:5946.
- [21] Burk M J, Casy G, Johnson N B. *J Org Chem*, 1998,63:6084.
- [22] Takaya H, Ohta T, Sayo N, et al. *J Am Chem Soc*, 1987,109:1096.
- [23] (a) Sun Y, Landau R N, Wang J, et al. *J Am Chem Soc*, 1996,118:1348;
(b) Sun Y, Wang J, LeBlond C, et al. *J Catal*, 1996,161:759.
- [24] (a) Ohta T, Miyake T, Seido N, et al. *J Org Chem*, 1995,60:357.
(b) Fehr M J, Consiglio G, Scalone M, et al. *J Org Chem*, 1999,64:5768.
- [25] Ohta T, Miyake T, Seido N, et al. *Tetrahedron Lett*, 1992,33:635.
- [26] Schmid R, Broger E A, Cereghetti M, et al. *Pure Appl Chem*, 1996,68:131.
- [27] Dobbs D A, Vanhessche K P M, Brazi E, et al. *Angew Chem Int Ed*. 2000,

- 39:1992.
- [28] Mashima K, Kusano K, Sato N, et al. *J Org Chem*, 1994,59:3064.
- [29] Chiba T, Miyashita A, Nohira H, et al. *Tetrahedron Lett*, 1993,34:2351.
- [30] (a) Saito T, Yokozawa T, Zhang X, et al. US[P] 5872273[P]. 1999.
(b) Saito T, Yokozawa T, Ishizaki T, et al. *Adv Synth Catal*, 2001,343:264.
(c) Sun Y, Wan X, Wang J, et al. *Org Lett*, 2005,7:5425.
- [31] Ohkuma T, Kitamura M, Noyori R. *Tetrahedron Lett*, 1990,31:5509.
- [32] (a) Ohkuma T, Ishii D, Takeno H, et al. *J Am Chem Soc*, 2000,122:6510;
(b) Takahashi H, Sakuraba S, Takeda H, et al. *J Am Chem Soc*, 1990,112:5876.
- [33] (a) Ohkuma T, Ooka H, Hashiguchi S, et al. *J Am Chem Soc*, 1995,117:2675;
(b) Noyori R, Ohkuma T. *Pure Appl Chem*, 1999,71:1493;
(c) Noyori R, Koizumi M, Ishii D, et al. *Pure Appl Chem*, 2001,73:227.
- [34] Noyori R, Ohkuma T. *Angew Chem Int Ed*, 2001,40:40.
- [35] (a) Ohkuma T, Koizumi M, Doucet H, et al. *J Am Chem Soc*, 1998,120:13529;
(b) Ohkuma T, Ooka H, Ikariya T, et al. *J Am Chem Soc*, 1995,117:10417.
- [36] Jiang Q Z, Jiang Y T, Xiao D M, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998,37:1100.
- [37] (a) Bolm C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1993,32:232;
(b) Kobayashi S, Ishitani H. *Chem Rev*, 1999,99:1069.
- [38] (a) Blaser H U. *Adv Synth Catal*, 2002,344:17;
(b) Blaser H U, Buser H P, Coers K, et al. *Chimia*, 1999,53:275.
- [39] Xiao D, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 2001,40:3425.
- [40] Xia Q H, Ge H Q, et al. *Chem Rev*, 2005,105:1603.
- [41] Katsuki T, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1980,102:5974.
- [42] Rossiter B E, Katsuki T, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1981,103:644.
- [43] Hanson R M, Sharpless K B. *J Org Chem*, 1986,51:1922.
- [44] Wang Z, Zhou W, Lin G. *Tetrahedron Lett*, 1985,26:6221.
- [45] Sharpless K B. *Chem Tech*, 1985:692.
- [46] Finn M G, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1991,113:117.
- [47] Lattanzi A, Iannece P, Scettri A. *Tetrahedron Lett*, 2002,43:5629.
- [48] Perez Y, Hierro I, Fajardo M, et al. *J Organomet Chem*, 2003,679:220.
- [49] Michaelson R C, Palermo R E, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1977,99:1990.
- [50] Sharpless K B, Verhoeven T R. *Aldrichim Acta*, 1979,12:63.
- [51] Murase N, Hoshino Y, Oishi M, et al. *J Org Chem*, 1999,64:338.
- [52] Makita N, Hoshino Y, Yamamoto H. *Angew Chem*, 2003,115:971.
- [53] Yu H B, Zheng X F, Lin Z M, et al. *J Org Chem*, 1999,64:8149.
- [54] McGarrigle E M, Declan G G. *Chem Rev*, 2005,105:1564.

- [55] Zhang W, Loebach J L, Wilson S R, et al. *J Am Chem Soc*, 1990,112:2801.
- [56] Irie R, Noda K, Ito Y, et al. *Tetrahedron Lett*, 1990,31:7345.
- [57] Lee N H, Muci A R, Jacobsen E N. *Tetrahedron Lett*, 1991,32:5055.
- [58] Lee N H, Jacobsen E N. *Tetrahedron Lett*, 1991,32:6533.
- [59] Chang S, Lee N H, Jacobsen E N. *J Org Chem*, 1993,58:6939.
- [60] Chang S, Heid R M, Jacobsen E N. *Tetrahedron Lett*, 1994,35:669.
- [61] Sunose M, Anderson K M, Orpen A G, et al. *Tetrahedron Lett*, 1998,39:8885.
- [62] Deng L, Jacobsen E N. *J Org Chem*, 1992,57:4320.
- [63] Lee N H, Muci A R, Jacobsen E N. *Tetrahedron Lett*, 1991,32:5055.
- [64] Brandes B D, Jacobsen E N. *Tetrahedron Lett*, 1995,36:5123.
- [65] Adam W, Fell R T, Stegmann V R, et al. *J Am Chem Soc*, 1998,120:708.
- [66] Teixeira D F, Gomes M, Antunes O A C. *Catal Lett*, 1996,42:213.
- [67] Palucki M, Pospisil P J, Zhang W, et al. *J Am Chem Soc*, 1994,116:9333.
- [68] (a) Srinivasan K, Michaud P, Kochi J K. *J Am Chem Soc*, 1986,108:2309;
(b) Feichtinger D, Plattner D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997,36:1718.
- [69] Finney N, Pospisil P, Chang S, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997,36:1720.
- [70] (a) Irie R, Noda K, Ito Y, et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991,2:481;
(b) Hatayama A, Hosoya N, Irie R, et al. *Synlett*, 1992:407;
(c) Hosoya N, Hatayama A, Yanai K, et al. *Synlett*, 1993:641;
(d) Hosoya N, Hatayama A, Irie R, et al. *Tetrahedron*, 1994,50:4311.
- [71] Sasaki H, Irie R, Katsuki T. *Synlett*, 1993:300.
- [72] Ito Y N, Katsuki T. *Tetrahedron Lett*, 1998,39:4325.
- [73] Datta G A, Singh V K. *Tetrahedron Lett*, 1996,37:2633.
- [74] Andrus M B, Zhou Z. *J Am Chem Soc*, 2002,124:8806.
- [75] (a) Walling C, Zavitsas A A. *J Am Chem Soc*, 1963,85:2084;
(b) Beckwith A L, Zavitsas A A. *J Am Chem Soc*, 1986,108:8230.
- [76] Uozumi Y, Kato K, Hayashi T. *J Am Chem Soc*, 1997,119:5063.
- [77] Uozumi Y, Kato K, Hayashi T. *J Org Chem*, 1998,63:5071.
- [78] Rychnovsky S D, McLernon T L, Rajapakse H. *J Org Chem*, 1996,61:1194.
- [79] Radosevich A T, Musich C, Toste F D. *J Am Chem Soc*, 2005,127:1090.
- [80] Ferreira E M, Stoltz B M. *J Am Chem Soc*, 2001,123:7725.
- [81] Wong H N C, Hon M Y, Tse C W, et al. *Chem Rev*, 1989,89:165.
- [82] Trost B M. *Comprehensive Organic Synthesis*. Oxford: Pergamon, 1991.
- [83] 俞凌翀. 基础理论有机化学. 北京:人民教育出版社,1981.
- [84] Spessard G O, Miessler G L. *Organometallic Chemistry*. Prentill-Hall, 1996.
- [85] Yates P. *J Am Chem Soc*, 1952,74:5376.

- [86] Park S B, Sakata N, Nishiyama H. *Chem Eur J*, 1996,2:303.
- [87] Tao Y, Mckerverey M A. *Chem Rev*, 1994,94:1091.
- [88] Doyle M P, Protopopova M N. *Tetrahedron*, 1998,54:7919.
- [89] Singh V K, Datta Gupta A, Sekar G. *Synthesis*, 1997:137.
- [90] Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al. *Tetrahedron Lett*, 1966:5239.
- [91] Aratan T, Yoneyoshi Y, Nagase T. *Tetrahedron Lett*, 1975:1707.
- [92] Aratan T, Yoneyoshi Y, Nagase T. *Tetrahedron Lett*, 1977:2599.
- [93] Aratani T, Yoneyoshi Y, Nagase T. *Tetrahedron Lett*, 1982:685.
- [94] Aratani T, Pure K. *Pure Appl Chem*, 1985,57:1839.
- [95] Laidler D A, Milner D J. *J Organomet Chem*, 1984,270:121.
- [96] Brunner H, Berghofer J. *J Organomet Chem*, 1995,501:161.
- [97] Brunner H, Miehling W. *Monatsh Chem*, 1984,115:1237.
- [98] Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1986,25:1005.
- [99] Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. *Helv Chim Acta*, 1988,71:1553.
- [100] Leutenegger U, Umbricht G, Fahrni C, et al. *Tetrahedron*, 1992,48:2143.
- [101] Lowenthal R E, Abiko A, Masamune S. *Tetrahedron Lett*, 1990,31:6005.
- [102] Lowenthal R E, Masamune S. *Tetrahedron Lett*, 1991,32:7373.
- [103] Evans D A, Woerpel K A, Hinman M M, et al. *J Am Chem Soc*, 1991,113:726.
- [104] Müller D, Umbricht G, Weber B, et al. *Helv Chim Acta*, 1991,74:232.
- [105] Glöckner A K, Mathivanan P, Cappiello J. *Tetrahedron Asymmetry*, 1998,9:1.
- [106] Temme O, Taj S A, Andersson P G. *J Org Chem*, 1998,63:6007.
- [107] Ostergaard N, Jensen J F, Tanner D. *Tetrahedron*, 2001,57:6083.
- [108] Thorhauge J, Roberson M, Hazell R G, et al. *Chem Eur J*, 2002,8:1888.
- [109] Evans D A, Peferson G S, Johnson J S, et al. *J Org Chem*, 1998,63:4541.
- [110] Bedekar A V, Koroleva E B, Andersson P G. *J Org Chem*, 1997,62:2518.
- [111] Uozumi Y, Kyota H, Kishi E, et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996,7:1603.
- [112] Kanemasa S, Hamura S, Hareda E, et al. *Tetrahedron Lett*, 1994,35:7985.
- [113] Tanner D, Andersson P G, Harden A, et al. *Tetrahedron Lett*, 1994,35:4631.
- [114] Paulissen R, Reimlinger H, Hayez E. *Tetrahedron Lett*, 1973:2233.
- [115] 张生勇,郭建权. 不对称催化反应. 北京:科学出版社,2002.
- [116] Davies H M L, Huby N J S, Cantrell W R, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115:9468.
- [117] Davies H M L, Bruzinski P R, Lake D H, et al. *J Am Chem Soc*, 1996,118:6897.
- [118] Davies H M L, Stafford D G, Doan B D. *J Am Chem Soc*, 1998,120:3326.
- [119] Doyle M P, Winchester W R, Hoorn J A A, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115:9968.

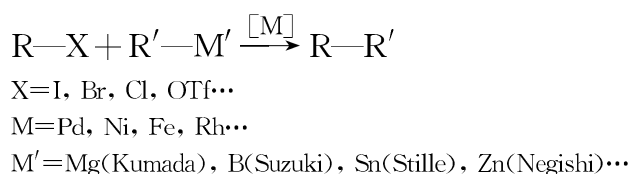
- [120] Doyle M P, Dyatkin A B, Protopopova M N, et al. *Reci Trav Chim Pays-bas*, 1995,114:163.
- [121] Doyle M P, Zhou Q L, Raab C E. *Inorg Chem*, 1996,35:6064.
- [122] Doyle M P, Zhou Q L, Simonsen S H, et al. *Synlett*, 1996:697.
- [123] Doyle M P, Brardes B D, Kazala A P. *Tetrahedron Lett*, 1990,31:6613.
- [124] Doyle M P, Pieters R J, Martin S F. *J Am Chem Soc*, 1991,113:1423.
- [125] Doyle M P, Austin R E, Bailey A S. *J Am Chem Soc*, 1995,117:5763.
- [126] Martin S F, Oalmann C J, Liras S. *Tetrahedron*, 1993,49:3521.
- [127] Roges D H, Yi E C, Poulter C D. *J Org Chem*, 1995,60:941.
- [128] Nishiyama H, Soeda N, Naito T, et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998,9:2865.
- [129] Fukuda T, Katsuki T. *Synlett*, 1995:825.

习题

1. 用于不对称催化的手性配体应该具有哪些结构特征?
2. 用于不对称催化的潜手性底物具有哪些结构特征可取得更好的结果,为什么?
3. 不对称催化加氢、氧化和环丙烷化催化剂的中心金属和配体有哪些主要区别? 总结不对称催化氧化和环丙烷化催化剂中配体类型。
4. 手性合成与不对称催化在原理上有什么异同点?

第 11 章 过渡金属有机配合物催化的交叉偶联反应

交叉偶联反应(cross-coupling reaction)是指在过渡金属有机配合物催化下 RX 与非过渡金属有机化合物 R'—M' 形成碳-碳键(R—R')的反应。(X=卤素、OTf、硼酸酯等离去基团;R=烯基、芳基、联烯基、烯丙基、苄基、炔基等)



交叉偶联反应的效率高、选择性好、反应条件温和,是在过渡金属有机配合物催化下,非过渡金属有机化合物作为有机合成试剂的典型代表,是现代有机合成新的有效手段。交叉偶联反应范围很广,但本章仅介绍 Kumada 反应、Suzuki 反应、Stille 反应、Negishi 反应及类交叉偶联反应——Heck 反应、Sonogashira 反应等六个反应。

11.1 Kumada 偶联反应

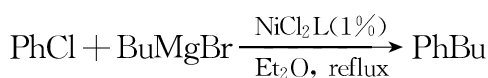
Kumada 偶联反应是在镍配合物催化下,Grignard 试剂与卤代烃间的交叉偶联反应。

1960 年 Chatt 和 Shaw 等发现 Grignard 试剂对镍配合物中 Ni—X 键的烃化反应^[1];1970 年 Uchino 等发现二芳基镍配合物与卤代芳烃反应生成新的芳基卤合镍和联二芳烃。

M—X 被 Grignard 试剂烃化是过渡金属有机配合物的通用制法,参阅 4.1.4.1 节。氧化加成、还原消除是过渡金属有机化合物的基元反应,参阅 5.4.2 节。Kumada 的成功之处是将这两个化学计量反应组合起来并实现了催化循环。因为 Kumada 首先报道,故称 Kumada 偶联反应^[2]。同年,Corriu 等也发表了类似的工作^[3]。

11.1.1 Kumada 偶联反应催化剂

该反应的常用催化剂是双齿磷配位的镍有机配合物。从镍有机配合物催化氯苯与正丁基溴化镁反应,生成正丁苯的结果也可看出,双齿磷配体的效果要比单齿磷配体好,各种双磷配体的活性次序如下^[4]:

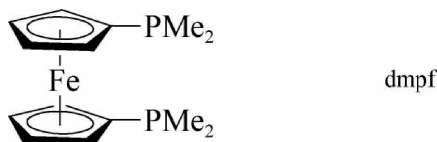


L: dppp > dmpf > dppe > dmpe > dppb > *cis*-dpen

$\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$ $n = 2$, dppe; $n = 3$, dppp; $n = 4$, dppb

$\text{Me}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PMe}_2$ dmpe

cis- $\text{Ph}_2\text{PCH}=\text{CHPPh}_2$ *cis*-dpen



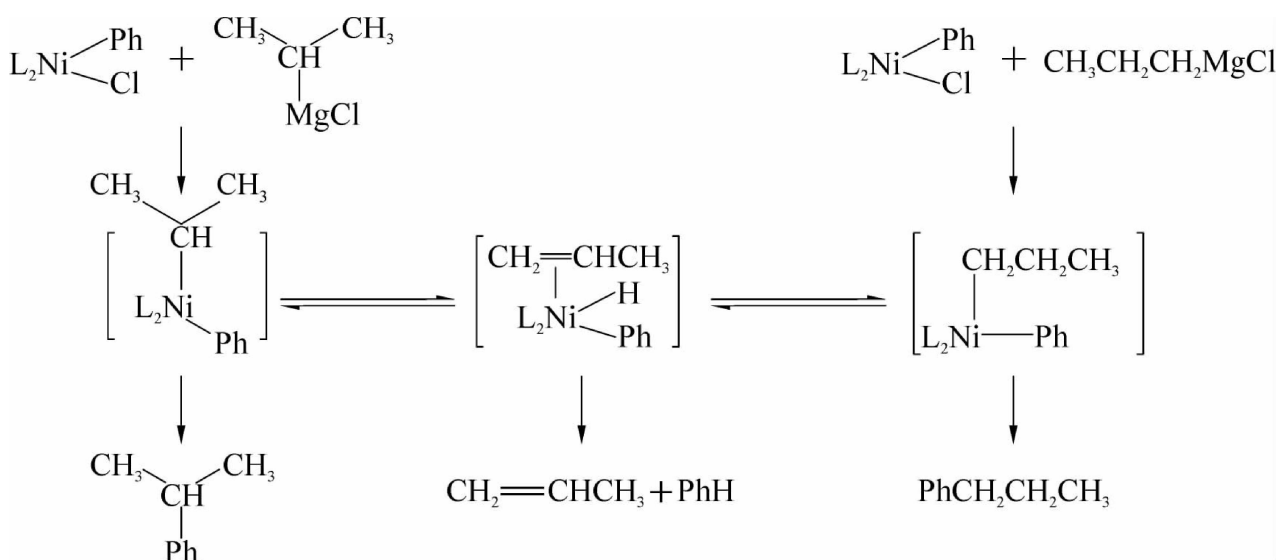
11.1.2 Kumada 偶联反应底物

卤代芳烃、乙烯基卤代烃和烷基、芳基 Grignard 试剂是 Kumada 偶联反应常用的两类底物。

11.1.3 Kumada 偶联反应的选择性

11.1.3.1 化学选择性

当使用烷基 Grignard 试剂进行偶联反应时,除了得到正常的偶联产物外,还得到 Grignard 试剂的烷基异构化的副产物。例如,使用异丙基氯合镁与苯基氯合镍配合物反应,除生成异丙基苯外,还生成了丙烯、苯和正丙苯^[5]。使用正构烷基 Grignard 试剂时,也可得到异构偶联的产物^[6]。



Grignard 试剂在对苯基氯合镍配合物进行烷基化时,生成烷基镍中间物,它发生 β -H 消除,生成烯烃。这个烯烃再与 Ni—H 发生插入反应时可按 Markovnikov 和反 Markovnikov 规则加成,生成异构化的烷基苯基镍中间物(参阅 5.4.3.2 节),然后发生还原

消除反应,生成烷基异构化的产物,参阅 5.4.2.7 节。

这个异构化反应是由镍配合物引起的,故可根据需要调变镍配合物中的配体,来抑制或促进 β -H 消除。 NiCl_2 是典型的无机盐,它可催化卤代正辛烷与乙烯基氯合镁的交叉偶联反应,但选择性很差,结果如表 11-1^[7]所示。

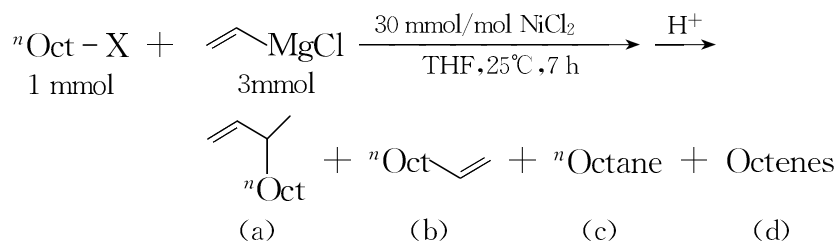


表 11-1 卤代正辛烷与乙烯基氯合镁的交叉偶联反应

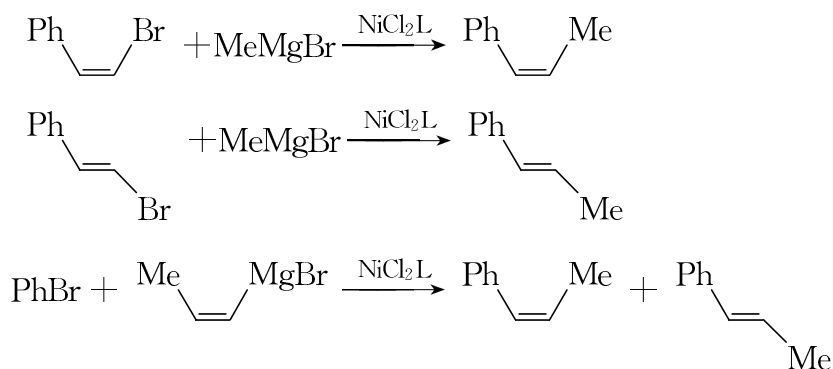
序号	X	(a)	(b)	(c)	(d)
1	F	94%	0%	0%	0%
2	Cl	63%	0%	20%	0%
3	Br	2%	5%	34%	1%
4	I	<1%	9%	44%	2%

从表 11-1 中数据可见,希望的偶联产物 1-癸烯很少。卤代烃被 Grignard 试剂还原生成正辛烷,消除 HX 得到辛烯的副反应都很明显。

Grignard 试剂很活泼,导致该反应的官能团兼容性较差。当卤代烃分子中含有羰基等活泼官能团,如不保护就不能得到希望的偶联反应产物,参阅 4.2.1.1 节。

11.1.3.2 立体化学选择性

乙烯卤型化合物的碳-卤键是不活泼的,但也可与烷基 Grignard 试剂进行 Kumada 偶联反应,且产物的构型保持不变。但是,含乙烯基的 Grignard 试剂则不同,如含 *Z*-式双键则通常生成热力学上更为稳定的 *E*-式烯烃:



因此,用 Kumada 偶联反应合成烯烃,尤其是 *Z*-式双键的烯烃,应该选用符合构型要求

的烯基卤化物。

11.1.4 Kumada 偶联反应机理

Kumada 偶联反应机理如图 11-1 所示。

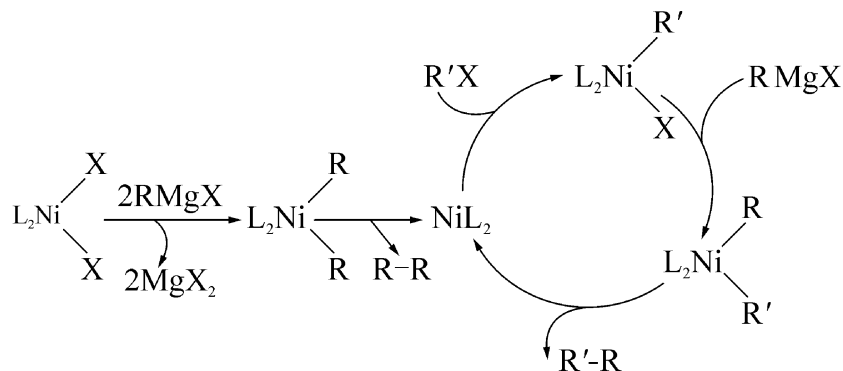


图 11-1 Kumada 偶联反应机理

(1) Grignard 试剂对镍有机配合物的 Ni—X 键烃化,还原消除,生成零价镍的配合物。这两步仅在用二价镍配合物作为催化剂前体时才是必要的,如用零价镍配合物就可直接进入下一步。

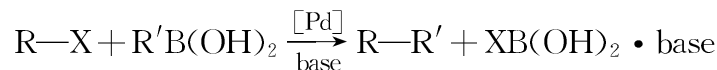
(2) 零价镍配合物与卤代烃发生氧化加成,生成二价镍配合物是催化循环的第一步。

(3) 随后,Grignard 试剂对新生成的二价镍配合物的 Ni—X 键烃化。

(4) 还原消除生成偶联产物与零价镍配合物,完成催化循环。

11.2 Suzuki 偶联反应

在零价钯配合物催化下,卤代烃与有机硼酸的交叉偶联反应,称 Suzuki 偶联反应^[8]。



有机硼酸稳定、无毒、经济易得。该反应的条件温和、官能团兼容性好,如羧基、醛基、酮基、硝基、氰基、氟等在反应中不受影响。而且受空间位阻影响不大、产率高,特别是选择性好。因此,Suzuki 反应广泛用于合成药物、液晶等精细化学品。

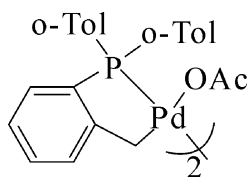
11.2.1 Suzuki 偶联反应催化剂

早年,Suzuki 反应的催化剂是单齿膦配位的零价钯配合物,如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。实际上,许多催化剂前体是二价钯有机配合物,它们可在反应中原位生成零价钯有机配合物,参阅 11.7.1 节。

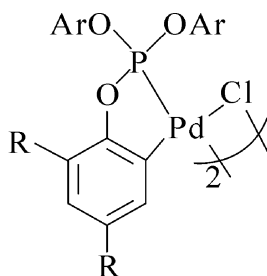
11.2.1.1 环钯及螯合钯有机配合物

环钯有机配合物是除存在 Pd—C σ 键外,钯还与配体分子中的一个 P、N、S、O 原子配位,形成包括钯在内的四、五或六元环状的螯合配合物。

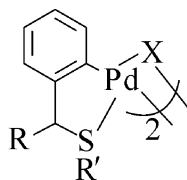
Herrmann 等制备的环钯有机配合物,钯是与芳香烃侧链的碳及邻位上芳基磷的磷原子形成包括 Pd、P、C 三种元素组成的五元金属杂环配合物,它催化 Suzuki 偶联反应的 TON 值高达 7.4×10^4 ^[9]。



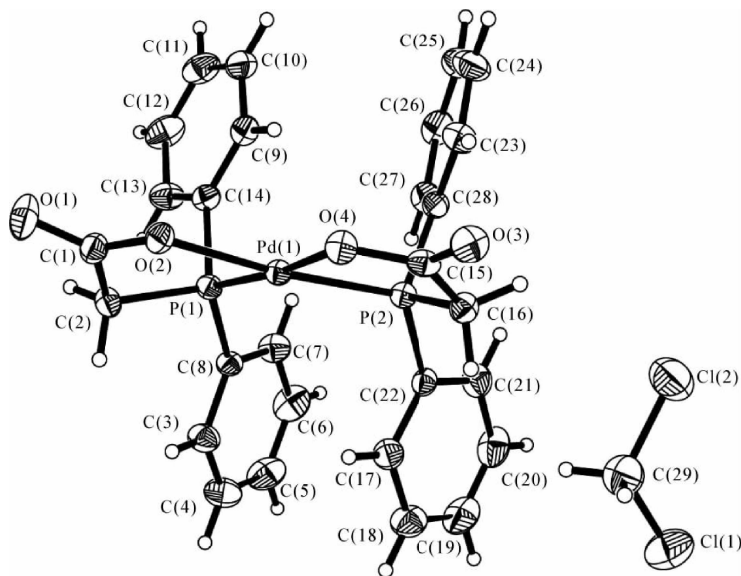
Bedford 等合成的环钯有机配合物,钯是与芳香碳及邻位上芳基亚磷酸酯的磷原子形成包括 Pd、P、C、O 四种元素组成的五元金属杂环配合物,它催化溴代苯衍生物的 Suzuki 偶联反应,TON 值高达 1×10^7 ;催化空间位阻大、含供电子基团的不活泼溴代芳烃,TON 也能达到 9.1×10^5 ^[10]。



Zim^[11]合成的环钯有机配合物,钯是与芳香碳及邻位上硫醚的硫原子形成包括 Pd、C、S 三种元素组成的五元金属杂环配合物。它们对空气和潮气不敏感,在室温下就能催化溴代芳烃或活泼氯代芳烃的 Suzuki 偶联反应,分离产率大于 90%。当硫原子上有大体积取代基,TON 值也可达到 3.7×10^4 。



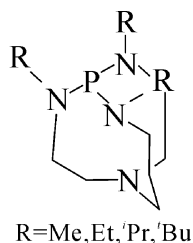
何仁等合成的二-二苯基膦乙酸钯是螯合型钯配合物,不存在 Pd—C 键。二价钯与两个苯乙酸羧基氧及邻位芳基磷的磷原子形成包括 Pd、P、O 三种元素组成的五元金属杂环配合物,晶体结构如图 11-2^[12]所示。由于磷、氧与钯配位的能力相差较大,该配合物具有“半配位(hemilabile)”行为。二价钯在还原成零价时羧基会游离出来,在碱性条件下能溶入水中并稳定存在,故可在水/有机两相体系中使用,为均相催化复相化提供了条件。它在室温下催化溴代芳烃的 Suzuki 偶联反应,分离产率最高达 99%,催化剂可循环使用。

图 11-2 $[(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{COO})_2\text{Pd}]_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的分子结构

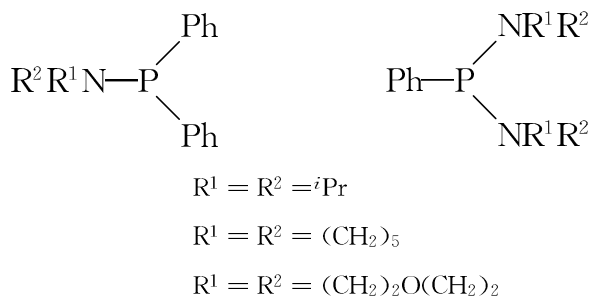
11.2.1.2 原位催化体系

由二价钯配合物与配体原位生成催化剂更方便, Beller 等用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{OR})_3$ 体系, 催化不活泼溴代芳烃的偶联反应, TON 达 8.2×10^5 , 同时也能活化氯代芳烃^[13]。

Verkade 等用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与笼状 P、N 配体组成的体系催化溴代芳烃、氯代芳烃的 Suzuki 偶联反应, 分离产率达 90%^[14]。

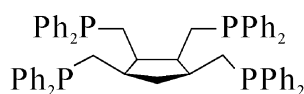


张兆国等用胺取代叔膦而得到的 P、N 配体/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 体系, 催化不活泼溴代芳烃 Suzuki 偶联反应, 产率可达 99%^[15]。



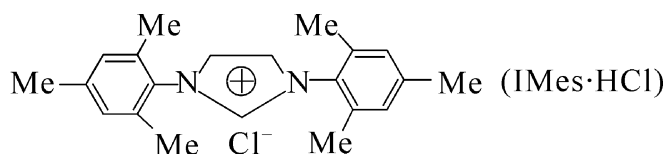
四齿膦配体 Tedicyp 的四个二苯基膦基处于同一平面上, 增大了与钯的配位能力, 使配

合物更稳定。它能催化空间位阻大的溴代芳烃、溴代杂环芳烃以及带有吸电子基的氯代芳烃的 Suzuki 偶联反应,TON 高达 2.8×10^7 ^[16]。

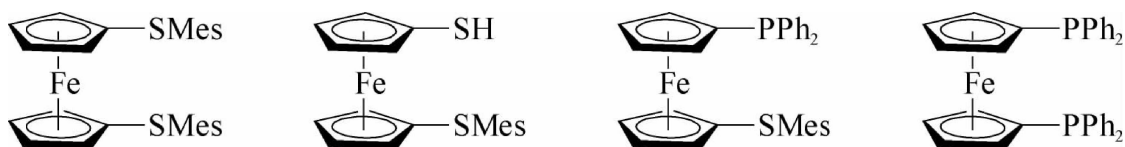


Tedicyp

咪唑氮卡宾也称为仿膦(phosphine mimics)配体。Grushin 等将咪唑盐酸盐与碱作用,原位生成的 *N*-杂环卡宾并与钯配位,该体系催化取代的氯代芳烃的 Suzuki 偶联反应的活性很高^[17]。



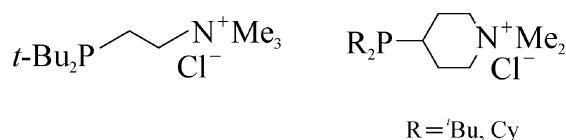
近年来,二茂铁衍生物作为配体是成功的。Gibson 等合成了含各种配位原子的二茂铁双齿配体,它们与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 组成的体系,催化对-溴甲苯与苯硼酸的偶联反应,产率达 80%^[18]。



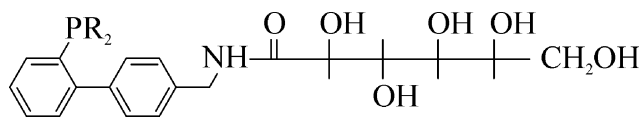
11.2.1.3 水溶性膦配体及催化剂

由于有机硼酸在水中是稳定的,Suzuki 偶联反应可在水中进行,这就需要有水溶性催化剂,其中关键是要用水溶性膦配体。三苯基膦-间-三磺酸钠(TPPTS)是最典型的阴离子型水溶性膦配体,并已成功地用于丙烯氢甲酰化。水溶性 $\text{Pd}^0(\text{TPPTS})_3$ 能有效地催化各类溴代芳烃与苯硼酸的偶联反应,催化剂循环使用 3 次活性不变^[19]。

Shaughnessy 等合成了阳离子型水溶性膦配体,它们与钯的配合物能在室温下催化溴代芳烃 Suzuki 偶联反应,TON 值高达 7.34×10^5 ^[20]。

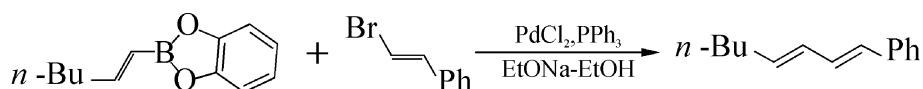


Miyaura 等将水溶性的糖类引入膦配体,合成了一类非离子型水溶性膦配体,它与 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 组成的体系,催化 Suzuki 偶联反应效果优于 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{TPPTS}$ ^[21]。

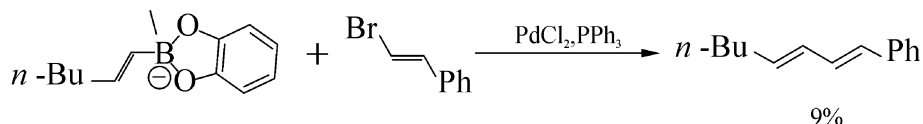


11.2.1.4 碱在 Suzuki 偶联反应中的作用

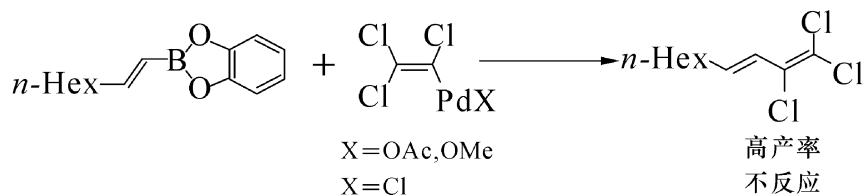
通常,不加碱 Suzuki 偶联反应不能进行。在 Suzuki 偶联反应使用的碱包括:无机碱,如碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾,甚至氟化钾、氢氧化钾等;有机碱如胺、醇钠等。该反应最初就是使用乙醇钠作为碱。



开始 Suzuki 等认为,碱使有机硼酸变成硼阴离子,增加烃基离去性能。但直接使用有机硼酸阴离子并没有达到预期效果,偶联产物的产率很低^[22]。



另外,Suzuki 等在研究取代烯基钯配合物与有机硼酸酯的偶联反应时,发现使用烯基醋酸钯或者烯基甲氧基钯,即使不加碱偶联反应也都能够顺利进行;但使用烯基氯化钯,偶联反应不能发生。



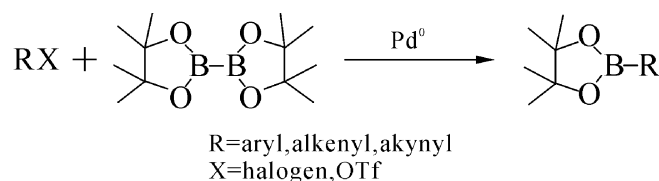
以上结果表明,钯配合物中的烷氧基和乙酰基能促进配体交换反应,这对 Suzuki 偶联反应是很重要的。

11.2.2 Suzuki 偶联反应底物

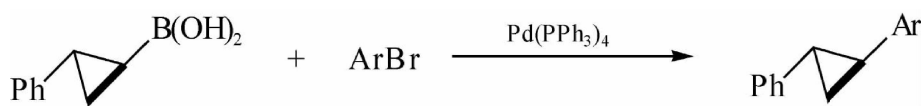
1. 有机硼酸

有机硼酸可用 Grignard 试剂或锂有机化合物对硼酸酯烃基化来制备,也可以用烯烃或炔烃的硼氢化而制备,参阅 4.1.6.1 节。端炔烃进行硼氢化反应,即可方便地得到 *E*-式烯基硼烷。端炔烃的溴化物经硼氢化反应生成硼烷,再与 *t*-BuLi 反应可制备 *Z*-式烯基硼烷^[23]。

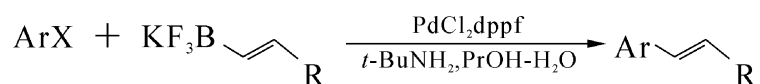
Miyaura 等发展如下制备硼酸酯的新方法,又拓展了 Suzuki 反应的使用范围^[24]。



烷基硼酸在 Suzuki 偶联反应中的活性较差,但是环丙烷基硼酸有足够的活性,能与卤代芳烃反应合成一系列取代环丙烷化合物。

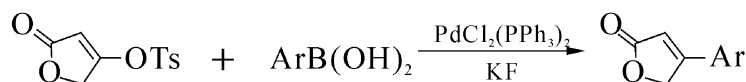
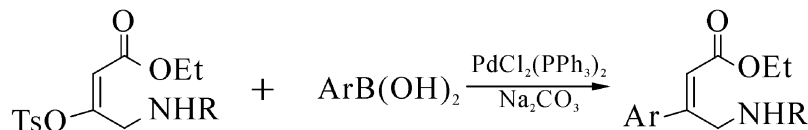
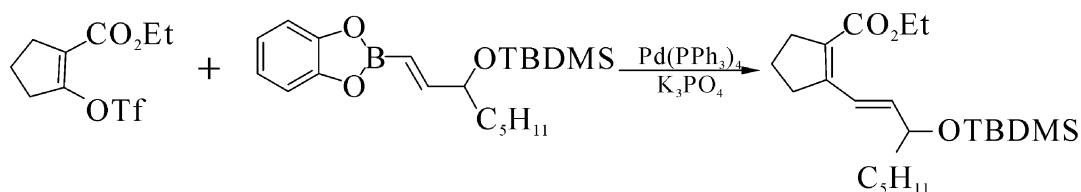


Molander 报道在有机碱存在下,钯有机配合物也能催化烯基氟硼酸钾与卤代芳烃的 Suzuki 偶联反应^[25]。说明不仅有有机硼酸而且有机氟硼酸也可以作为 Suzuki 偶联反应的试剂。



2. 卤代烃与甲磺酸酯

溴代芳烃是最早用于 Suzuki 偶联反应的底物,卤代芳烃和烯基卤的活性是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$, 卤代脂肪烃的成功例子很少。除此之外,芳基或烯基三氟甲磺酸酯,甚至磺酸酯都能与有机硼酸发生 Suzuki 偶联反应^[26]。



11.2.3 Suzuki 偶联反应的选择性^[27]

Suzuki 偶联反应的立体选择性和区域选择性都非常好,这是该反应最大的优点。手性

有机硼酸在进行 Suzuki 偶联反应时构型也保持不变。烯基硼酸中烯基也很少异构化。

11.2.4 Suzuki 偶联反应机理

Martin 等研究了 Suzuki 偶联反应,提出如图 11-3 所示的机理^[28]。

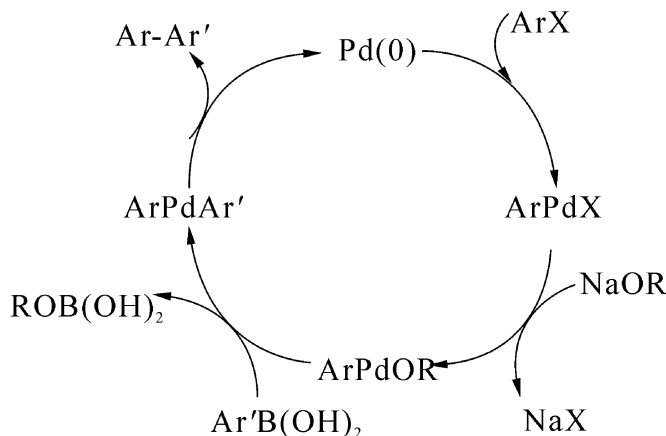


图 11-3 Suzuki 偶联反应机理

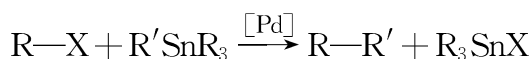
(1) ArX 与 Pd^0 配合物发生氧化加成,生成 $\text{Pd}^{2+}(\text{Ar})\text{X}$ 物种。Smith 等已证明,决定反应速率的步骤是这一步^[29]。这与卤代烃在该反应中活性次序的实验结果相符。

(2) 碱 NaOR 一方面与芳基硼酸反应,生成具有更强亲核置换能力的阴离子 $\text{ArB}^-(\text{OH})_2\text{OR}$,同时也使 $\text{Pd}^{2+}(\text{Ar})\text{X}$ 变成 $\text{Pd}^{2+}(\text{Ar})\text{OR}$ 物种,这就使随后的亲核置换反应,生成 $\text{ArPd}^{2+}\text{Ar}'$ 更容易了。这与没有碱偶联反应产率很低,甚至不反应的结果相符。Kochi 等已将 $\text{Pd}^{2+}(\text{Ar})\text{X}$ 和 $\text{ArPd}^{2+}\text{Ar}'$ 分离出来并做了波谱鉴定^[30]。

(3) 还原消除得到偶联产物 $\text{Ar}-\text{Ar}'$ 并释放出 L_nPd^0 ,完成催化循环。

11.3 Stille 偶联反应

在钯配合物催化下,卤代烃与锡有机化合物间的交叉偶联反应,称 Stille 偶联反应^[31]。



11.3.1 Stille 偶联反应催化剂

Stille 偶联反应催化剂通常是钯有机配合物。零价的 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 催化碘苯与三正丁基-乙烷基合锡 Stille 的偶联反应中,加入不同配体对反应速度有很大影响,结果如表 11-2^[32] 所示。

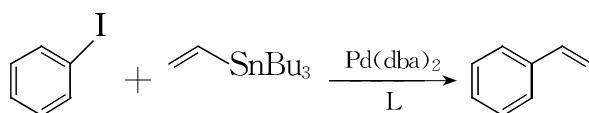


表 11-2 配体对 Stille 偶联反应速度的影响

序号	配体(L)	相对速率	序号	配体(L)	相对速率
1	PPh ₃	1	9	Ph ₂ P(C ₆ F ₅)	24.3
2	MePPh ₂	<0.07	10	PhP(C ₆ F ₅) ₂	950
3	P(CH ₂ CH ₂ CN) ₃	<0.07	11	Ph ₃ As	1100
4	(4-MeOC ₆ H ₄) ₃ P	<0.07	12	Ph ₃ Sb	13.2
5	(4-FC ₆ H ₄) ₃ P	0.60	13	dppe	0.33
6	(4-ClC ₆ H ₄) ₃ P	0.71	14	dppp	11.4
7	(2-MeC ₆ H ₄) ₃ P	35.2	15	dppb	<0.2
8	(2-furyl) ₃ P	105	16	dppf	<0.2

从表 11-2 可见,与 Kumada 偶联反应相反,在 Stille 偶联反应中除双膦 dppp 相对速率是三苯基膦的 11.4 倍外,其他双膦都不好。总的说来,单齿配体效果更好,其中,使用三苯基膦时的相对速率是三苯基膦的 1100 倍;苯基-二-(五氟苯基)膦次之,950 倍;三-(2-呋喃)膦也有 105 倍。可是表中的 2~6 也是单齿膦配体,它们都还不如三苯基膦。

在 LiPdCl₃ 的催化下(无膦配体),卤代烃与 R'SnMe₃ 在室温就能顺利地进行 Stille 偶联反应^[33]。

11.3.2 Stille 偶联反应底物

1. 锡有机化合物中基团的活性

锡有机化合物中存在四个取代基。若相同,在 Stille 偶联反应时哪一个取代基参加反应都是一样的;若不同时,就有哪类取代基优先反应的问题。如使用含两种不同类型取代基的锡有机化合物作试剂,就希望一种是活泼的,另一种是惰性的。

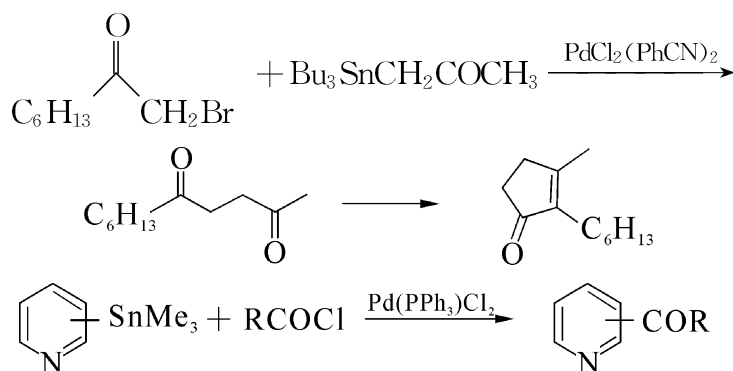
Stille 发现,在偶联反应中锡有机化合物中取代基活性顺序如下^[34]:



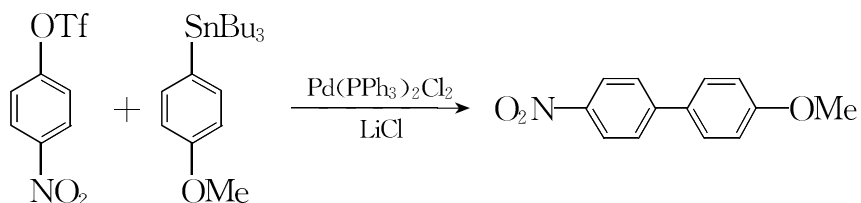
从上面的顺序可见,甲基、正丁基等烷基是最不活泼的,可以作为锡有机化合物中的稳定基团。这就是为什么常用的锡有机化合物是 RSnMe₃ 或 RSnBu₃ 的原因。

2. 卤代烃

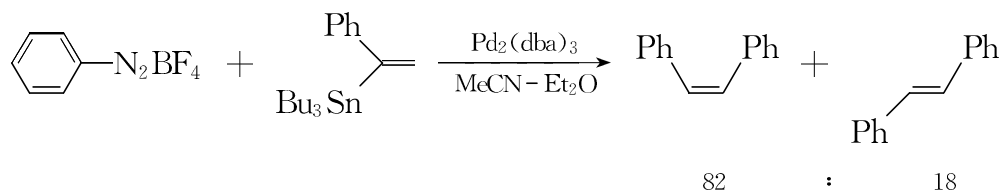
在 Stille 偶联反应中,卤代烃包括:卤代芳烃、卤代烯烃、卤代炔烃、苄基卤化物、酰氯^[35]和 α-卤代羰基化合物等^[36]。



三氟甲磺酸酯也能顺利地和锡有机化合物发生 Stille 偶联反应。由酮生成的三氟甲磺酸烯基酯^[37]和由酚合成的三氟甲磺酸芳基酯^[38]等都是常用的底物。用三氟甲磺酸酯时,通常加入卤离子,以促进偶联反应^[39]。



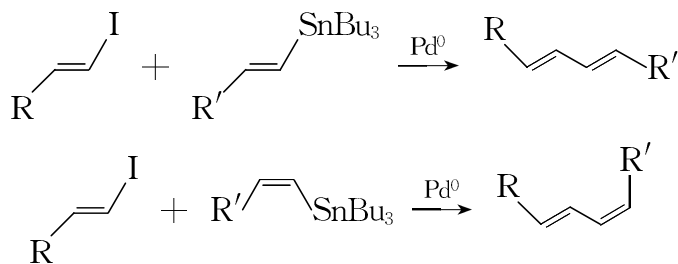
重氮盐^[40]也能与锡有机化合物发生 Stille 偶联反应。



11.3.3 Stille 偶联反应选择性

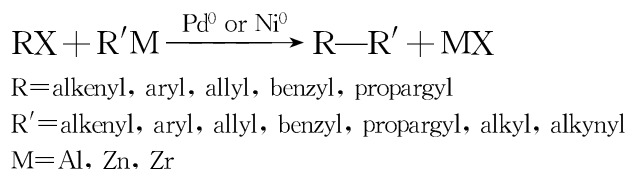
虽然,相对分子质量较小的锡有机化合物剧毒,但锡有机化合物对官能团不敏感。所以,Stille 偶联反应的官能团兼容性、立体专一性、区域选择性都非常好,这是它的突出优点。

与 Kumada 反应不同(参阅 11.1.3.2 节),通常烯基锡化合物在 Stille 反应时构型保持不变。但烯丙基锡在反应中往往发生重排;苄基锡的手性碳会发生反转^[41]。



11.4 Negishi 偶联反应

1976 年 Negishi 报道,在零价镍、钯配合物催化下,铝有机化合物与卤代烃能发生偶联反应^[42]。后来,Negishi 又陆续报道了镍、钯配合物催化锌、锆等有机化合物与卤代烃之间的偶联反应^[43]。现在,Negishi 偶联反应是指在钯、镍等配合物催化下,锌、铝、锆等有机化合物与卤代烃、三氟甲磺酸酯等之间的偶联反应^[44-45]。



11.4.1 Negishi 偶联反应的添加剂

在镍、钯配合物催化下铝、锌、锆有机化合物在 Negishi 偶联反应中活性都很低。Van Horn 发现,加入 ZnCl_2 等锌盐都可大大地缩短反应时间,提高产率,如表 11-3^[46]所示。

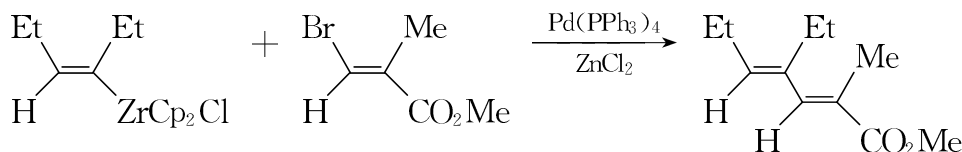
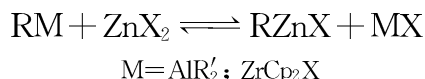


表 11-3 添加 ZnCl_2 量对反应的影响

ZnCl_2 /底物	时间/h	产率/%
0	6	<2
2	2	72
5	1	85
10	1	82

最初认为锌盐在此起共催化剂作用,后来证明是铝、锆有机化合物与卤化锌之间存在一个烷基化平衡,生成活性稍高的锌有机化合物。与 Sonogashira 偶联反应中(参阅 11.6 节)加入铜盐类似,不过 CuI 对本反应影响甚微。



加入 CdCl_2 也能够显著地提高反应速度,但毒性较大,无实用价值。虽然,早期的文献认为 TiCl_4 、 SnCl_4 、 InI_3 等对反应没有任何改善^[47],但后来 Negishi 证明 InCl_3 比锌盐更为有效,结果如表 11-4^[48]所示。实际上,加入铟盐的作用与锌盐类似,它先被铝、锆有机化合

烃基化,生成活泼的铟有机化合物,从而加速 Negishi 偶联反应的进程。所以,Negishi 偶联反应还应包括卤代烃与铟有机化合物的反应。

表 11-4 添加剂对 Negishi 偶联反应影响[催化剂: $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$]

${}^n\text{Hex} \text{---} \text{C}\equiv\text{C} \xrightarrow{{}^n\text{Bu}_2\text{AlH}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---} \text{Al}({}^n\text{Bu})_2 \xrightarrow{\text{I}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br} + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2 + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}_2$					
添加剂(mol)	温度/°C	时间/h	a/%	b/%	c/%
无	23	10	5	9	75
ZnBr_2 (100%)	23	4	34	35	24
InCl_3 (10%)	0	4	82	2	7

${}^n\text{Hex} \text{---} \text{C}\equiv\text{C} \xrightarrow{\text{HZrCp}_2\text{Cl}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---} \text{ZrCp}_2\text{Cl} \xrightarrow{\text{I}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br} + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2 + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}_2$					
添加剂(mol)	温度/°C	时间/h	a/%	b/%	c/%
无	23	10	15	14	46
ZnBr_2 (100%)	23	12	31	28	30
InCl_3 (34%)	0	4	77	1	12

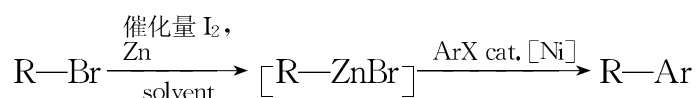
${}^n\text{Hex} \text{---} \text{C}\equiv\text{C} \xrightarrow{\text{Me}_3\text{Al}, \text{Cl}_2\text{ZrCp}_2} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}(\text{Me})=\text{CH} \text{---} \text{AlMe}_2 \xrightarrow{\text{I}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}(\text{Me})=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br} + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}(\text{Me})=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2 + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}(\text{Me})=\text{CH}_2$					
添加剂(mol)	温度/°C	时间/h	d/%	e/%	f/%
无	0	10	4	trace	81
ZnBr_2 (100%)	0	4	26	42	24
InCl_3 (34%)	0	4	91	2	6

${}^n\text{Hex} \text{---} \text{C}\equiv\text{C} \xrightarrow[\text{THF, 0 } ^\circ\text{C, 4 h}]{\begin{matrix} (1) {}^n\text{Bu}_2\text{AlH} \\ (2) \text{I}_2 \\ (3) {}^n\text{BuLi} (2\text{equiv}) \\ (4) \text{MX}_n \end{matrix}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH} \text{---} \text{MX}_{n-1} \xrightarrow{\text{I}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br}} {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Br} + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2 + {}^n\text{Hex} \text{---} \text{CH}=\text{CH}_2$					
MX_n	a/%	b/%	c/%		
ZnBr_2 (1.0 equiv)	75	4	10		
InCl_3 (0.34 equiv)	67	16	12		

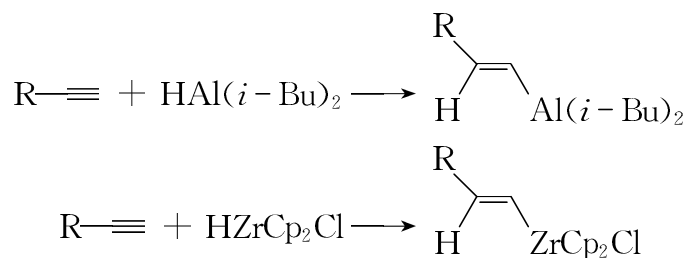
11.4.2 Negishi 偶联反应底物

由于 Negishi 偶联反应使用对空气敏感的锌、铝、镓等有机化合物作为试剂,操作比较麻

烦,故在相当长的时间内未得到广泛应用。Huo 发展的在催化量的碘的存在下,直接从溴代烃合成锌有机化合物的简便方法,使得该反应更实用^[44]。



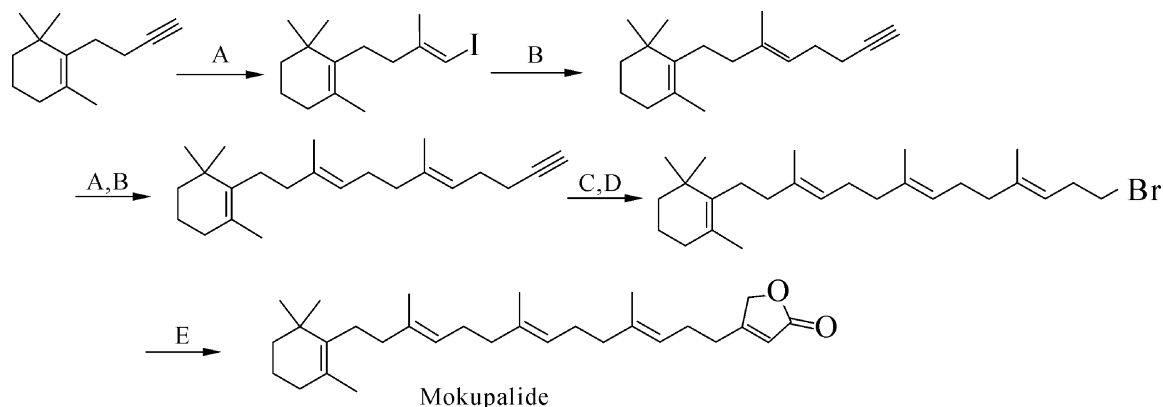
Negishi 偶联反应中用到的铝、锆有机化合物,可由炔烃与铝-氢、锆-氢有机化合物经过金属-氢化反应得到,参阅 4.1.6.1 节。



由于催化剂活性的限制,以前只有活泼的碘代烃,溴代烃才能用作该反应底物。近年来,随着含大位阻、富电子叔膦,*N*-杂环卡宾等过渡金属有机配合物在其他偶联反应中成功应用,扩大了 Negishi 偶联反应卤代烃的范围。目前,氯代烃也能用作该反应的底物。用酰氯和锌有机化合物为原料的 Negishi 偶联反应可制备各种不同取代基的酮^[45]。



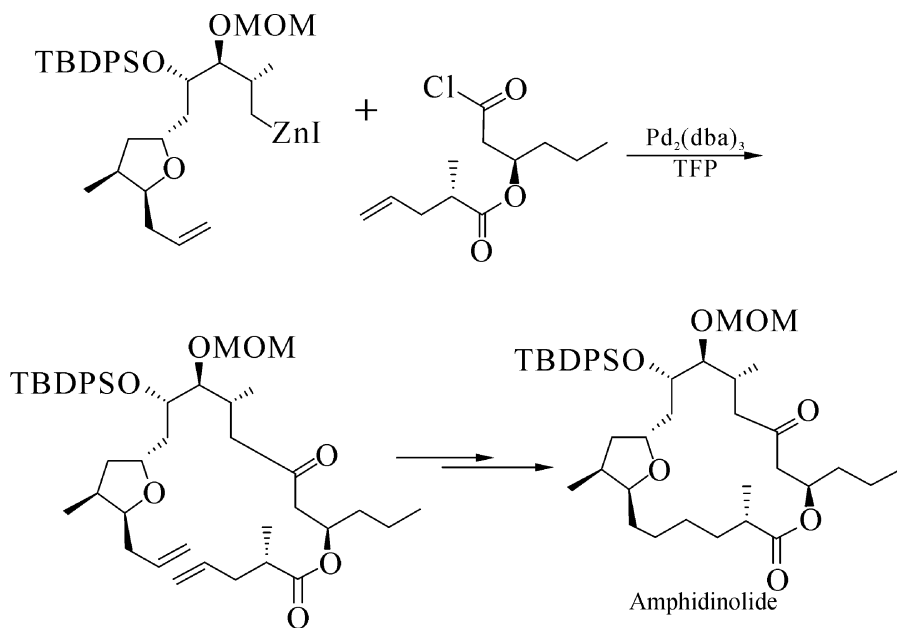
Negishi 偶联反应不仅用在合成小分子方面,而且在合成复杂分子,尤其是合成具有多个不饱和键的分子时,显示出其独到之处。例如, Mokupalide 的合成中,用到多步 Negishi 偶联反应^[49]。



- A: (1) Me_3Al , Cp_2ZrCl_2 , (2) I_2 ;
 B: (1) $\text{ClZn}(\text{CH}_2)_2\text{CCSiMe}_3$, (2) KF , DMF ;
 C: (1) Me_3Al , Cp_2ZrCl_2 , (2) BuLi , 环氧乙烷;
 D: (1) TsCl , Pyridine, (2) LiBr , Acetone;
 E: (1) Mg , ZnBr_2 , THF , (2) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, DIBAH , 4-bromofuran-2(5H)-one

在合成一些含有较敏感的官能团的大环化合物,如 Amphidinolide,关键的一步用

Negishi 偶联反应是成功的^[50]。



11.4.3 Negishi 偶联反应的选择性

锌、铝、镓等的有机化合物在 Negishi 偶联反应中都不会与卤代烃发生烃基交换,也不会与酮、酯、酰胺的羰基发生加成反应而导致选择性下降,故该反应的官能团兼容性好。

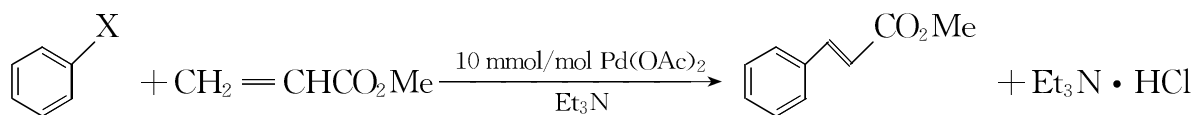
在合成具有生理活性的化合物如 Coenzyme 时, Negishi 偶联反应也是一个重要手段,立体选择性也很好^[51]。

11.4.4 Negishi 偶联反应机理

与其他的偶联反应一样, Negishi 偶联反应也包括三个主要的反应步骤,即氧化加成、亲核置换和还原消除反应。影响其他偶联反应的因素,在 Negishi 偶联反应中也大体相同。

11.5 Heck 反应

在三乙胺存在下,醋酸钯催化卤化芳烃与烯烃反应生成苯乙烯型化合物,称为 Heck 反应^[52]。Heck 反应与交叉偶联反应定义虽有差别,但从反应形式、反应机理看,两者关系甚密,放在这里叙述更方便。



11.5.1 Heck 反应催化剂

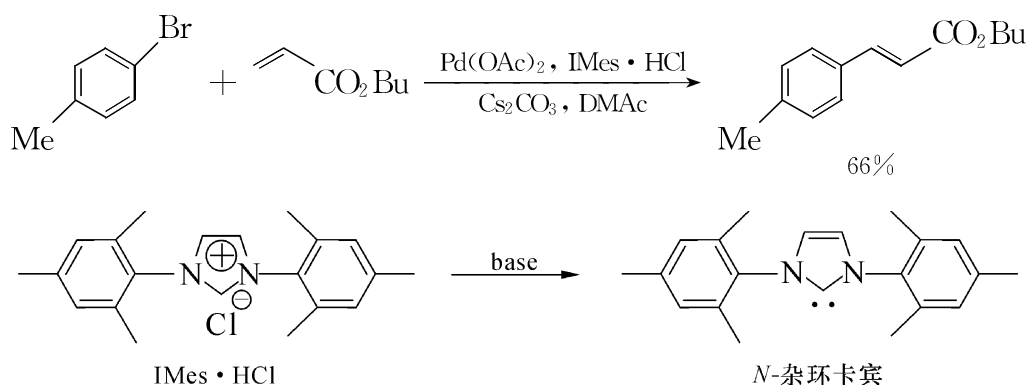
1. 钯有机配合物

Heck 反应的催化活性物种是零价钯有机配合物,零价的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Pd_2dba_3 是常用的催化剂。但人们还是愿意使用制备简便、稳定的二价钯配合物,如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 甚至 PdCl_2 等作为催化剂前体,在反应过程中被还原成零价钯活性物种,参阅 11.7.1 节。

2. 催化剂体系中的配体

Heck 反应催化剂中常含有膦配体。Heck 将三-(2-甲苯基)膦加入钯配合物中,结果生成环钯有机配合物(参阅 11.2.1.1 节),活性较高^[53]。双膦配体如 dppp ^[54]、 dppb ^[55] 以及四膦配体 Tedicyp ^[56](参阅 11.2.1.2 节)与钯的配合物都有很高的活性。最近,大位阻、富电子的三叔丁基膦,用于不活泼氯代芳烃的 Heck 反应中取得了很好的效果^[57]。

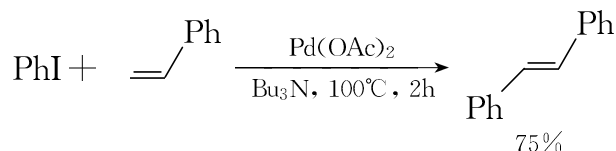
在水溶性膦配体(参阅 11.2.1.3 节)TPPMS 存在下,水/有机两相中的 Heck 反应也能进行^[58]。最近发展的仿膦(phosphine mimics)配体,即氮杂环卡宾(参阅 11.2.1.2 节),也用到 Heck 反应催化剂中^[59]。



对碘代芳烃,含吸电子基的溴代芳烃等活泼底物也可以不加膦配体。

3. Heck 反应中的碱和溶剂

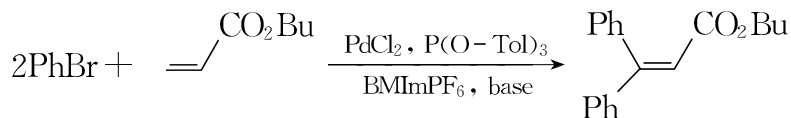
Heck 反应中需要碱,最常用的碱是二异丙基乙基胺、三乙胺、三丁胺和一些普通的无机碱,如 NaOAc 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、 KOAc 等。胺类既可作为碱,又可作为溶剂。Heck 早期报道的碘苯与苯乙烯的反应就是用三丁胺作为碱,同时将其作为溶剂^[52]。



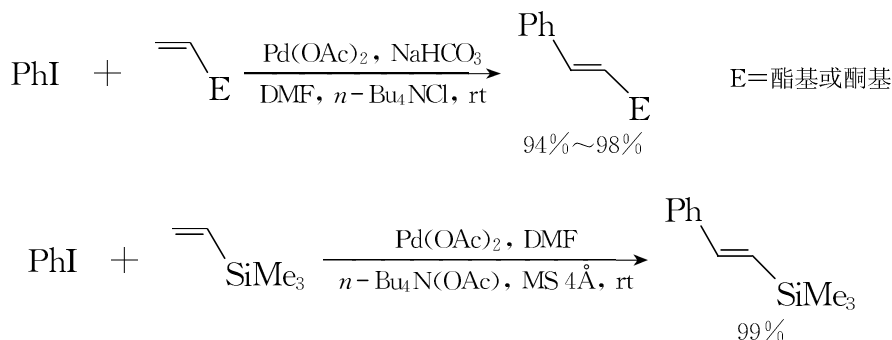
Buchwald 发现位阻较大的二环己基甲基胺(Cy_2NMe)在有机溶剂中溶解度好、碱性强,是非常有效的碱^[60]。

在 Heck 反应中常使用极性较强的溶剂,如 DMF、DMAc、MeCN、NMP 和 DMSO 等。

当然,在离子溶液如(BMIIm)PF₆ 中进行 Heck 反应也是有利的,参阅 12.2 节^[61]。



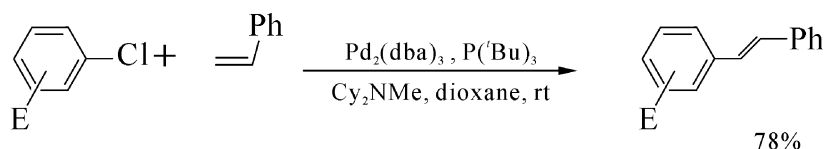
Jeffery 等人发现,在 DMF 等溶剂中,加入相转移催化剂和碱,可以使 Heck 反应在室温下进行,产率很高且不需要加膦配体^[62]。



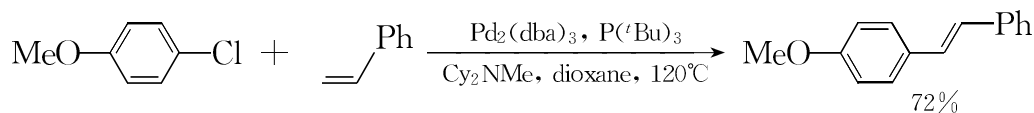
11.5.2 Heck 反应的底物

1. 卤代烃

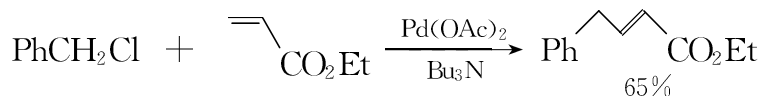
Heck 反应中卤代芳烃和烯基卤化物是常用的底物,卤素的反应活性次序是: I > Br > Cl。卤代芳烃分子存在吸电子基团,有利于发生氧化加成反应,表现出较高的反应性能。Fu 等在温和的反应条件下,用 Pd₂(dba)₃/P(^tBu)₃/Cy₂NMe 催化含吸电子基的氯苯与苯乙烯的 Heck 反应,产率较好^[63]。



提高反应温度,对氯苯甲醚与苯乙烯也能顺利地进行反应,产率也不错。



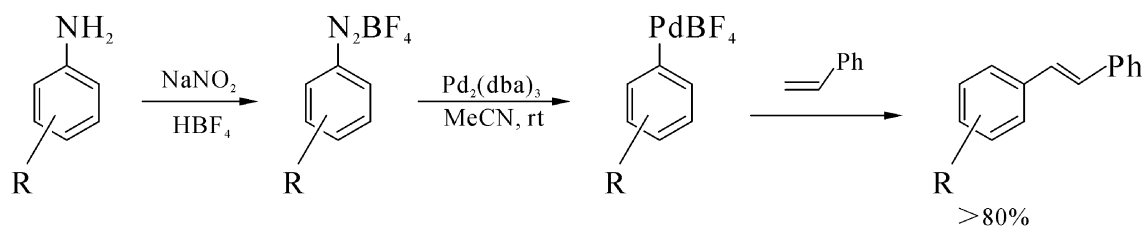
在三正丁胺存在下,醋酸钯催化苄氯与丙烯酸乙酯 Heck 反应,生成 γ-苯基巴豆酸乙酯,但 Pd(PPh₃)₄ 不能催化这个反应^[64]。



2. 重氮盐

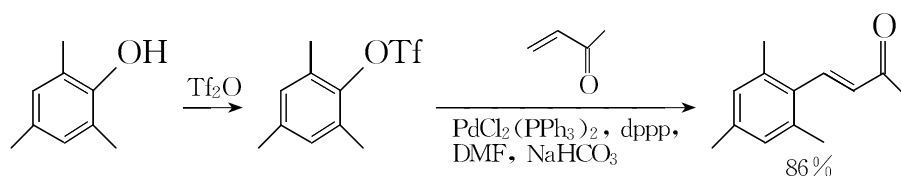
卤代芳烃可以用重氮盐来制备。其实,重氮盐在室温下,甚至不需要加任何配体和碱,

就能与烯烃发生 Heck 反应,产率很高^[65]。

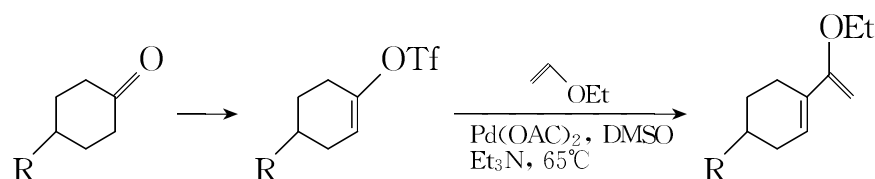


3. 三氟甲磺酸酯

从苯酚出发,可以很容易地制备苯基三氟甲磺酸酯。在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 催化下,它与烯烃发生 Heck 反应,活性在碘代苯与溴代苯之间^[66]。

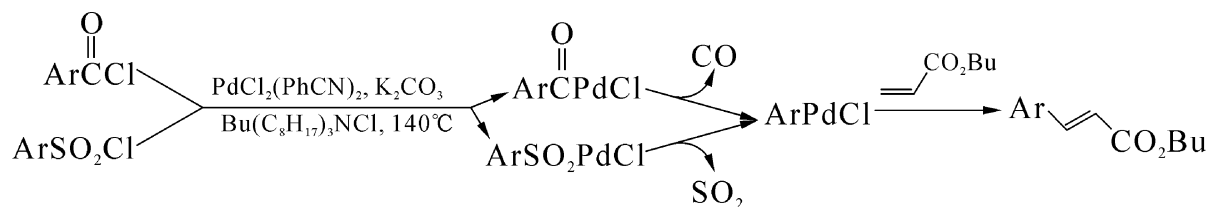


由于环己酮容易烯醇化,故可制备三氟甲磺酸环己烯酯,它与烯烃反应,可得到 1,3-共轭二烯烃衍生产物^[67]。

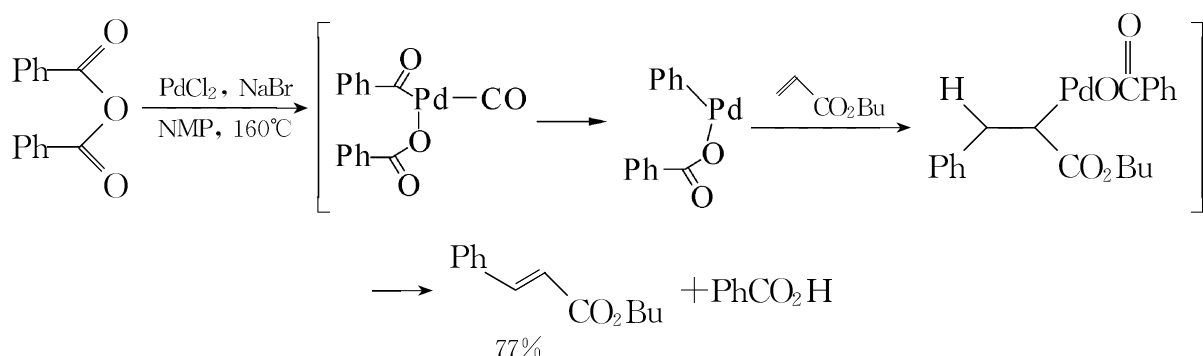


4. 酰氯、磺酰氯和酸酐

酰氯和磺酰氯均能与零价钯发生氧化加成反应,在较高反应温度下分别释放出 CO 或 SO_2 ,生成芳基氯合钯,能与烯烃发生 Heck 反应,产率很好。反应中只需加入 K_2CO_3 和季铵盐,不需要加膦配体^[68]。



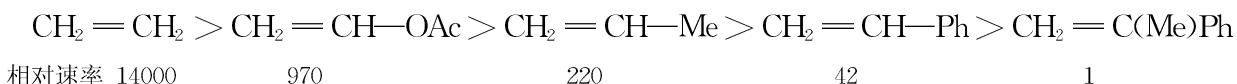
苯甲酸酐与零价钯氧化加成反应、脱去 CO 生成苯基钯中间体,它与酰氯类似,故也能与烯烃发生 Heck 反应,副产物是苯甲酸^[66]。



5. 烯烃

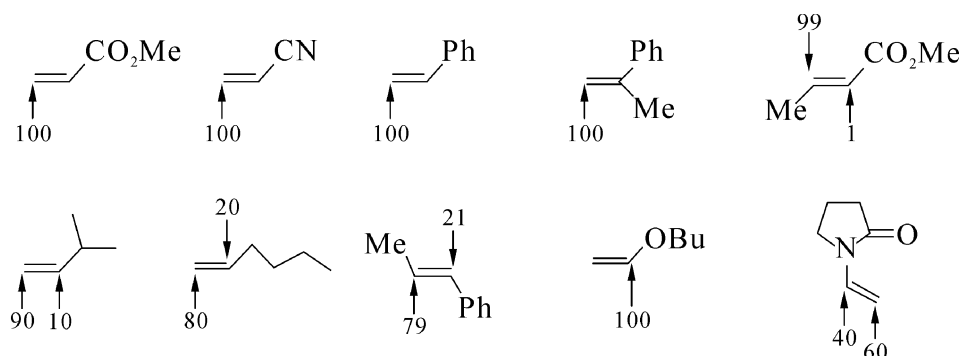
(1) 烯烃结构对反应速度的影响

烯烃双键两边的取代基对 Heck 反应的速度有很大影响,表现出明显的空间效应。取代基少,对反应有利,甚至烯烃双键一端上的取代基不同,也使反应速率相差很大^[69]。取代基对反应速度的影响如下:

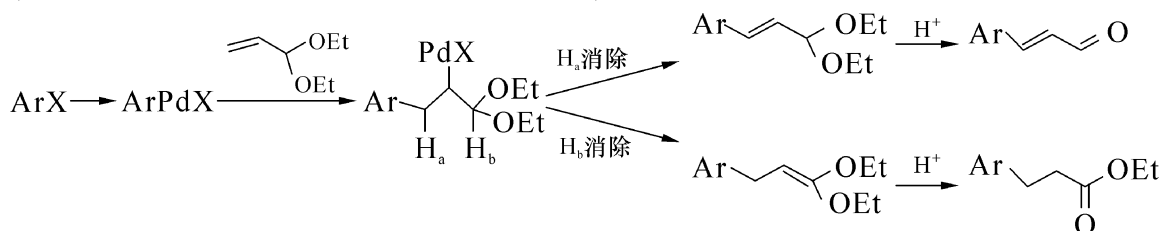


(2) 烯烃结构对区域选择性的影响

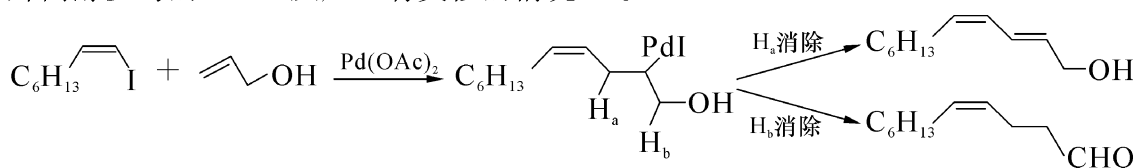
Heck 反应的区域选择性受烯烃上取代基的电子因素和空间因素影响^[70]。不同取代基对区域选择性的影响如下:



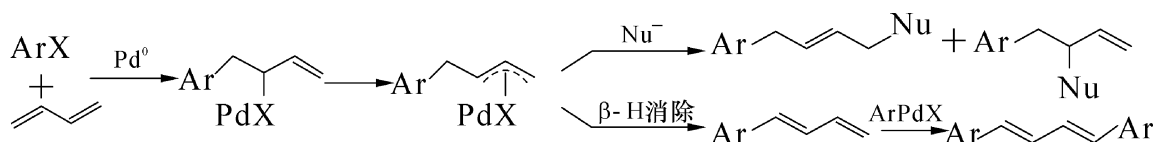
二乙基丙烯缩醛在 Heck 反应中,插入 ArPdX 的碳-钯键后,有两个可能的 β -H 消除方式,分别生成不同的产物,通过选择合适方式,可以进行控制^[71]。



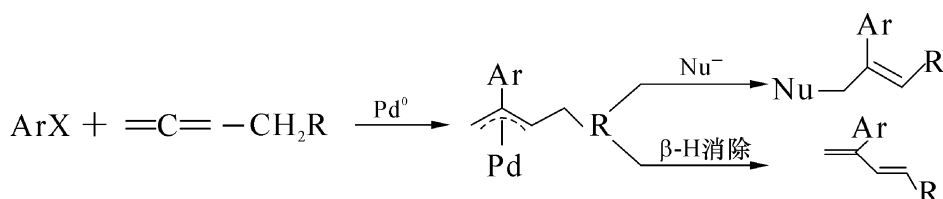
烯丙醇参与的 Heck 反应也有类似的情况^[72]。



1, 3-丁二烯是典型的共轭二烯烃, 它插入到芳基碳-钯键后生成 π -烯丙基钯中间体, 该中间体能接受亲核试剂进攻生成亲核取代的产物, 或者发生 β -H 消除生成芳基 1, 3-丁二烯, 若卤代烃过量, 则得到双取代产物^[73]。



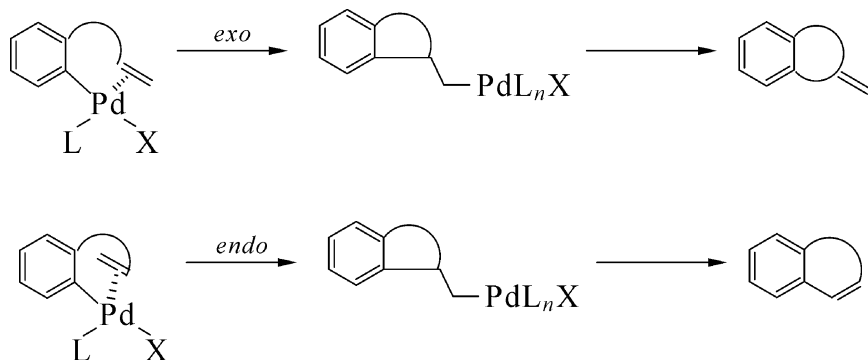
芳基钯与联二烯反应也形成 π -烯丙基钯中间体, 同样能接受亲核试剂进攻或发生 β -H 消除生成取代 1, 3-共轭二烯衍生物^[74]。



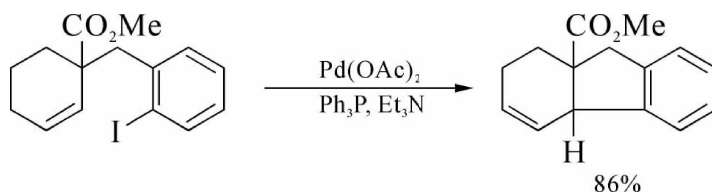
11.5.3 Heck 反应的选择性

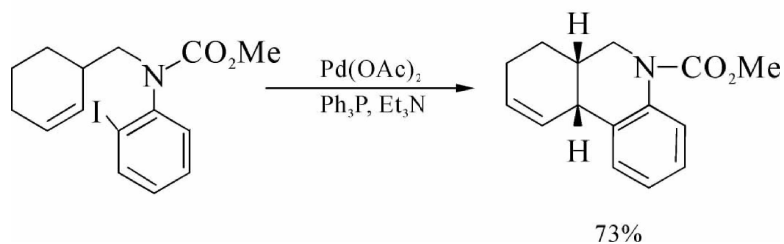
11.5.3.1 分子内的 Heck 反应

在一个分子内若同时存在碳-碳双键和碳-卤键, 它就具备了发生分子内 Heck 反应的条件。如果加入钯配合物即可进行 Heck 反应发生环化, 这是合成环状化合物的有效方法。由于烯烃双键插入碳-钯键的方式不同, 会产生两种反应产物。

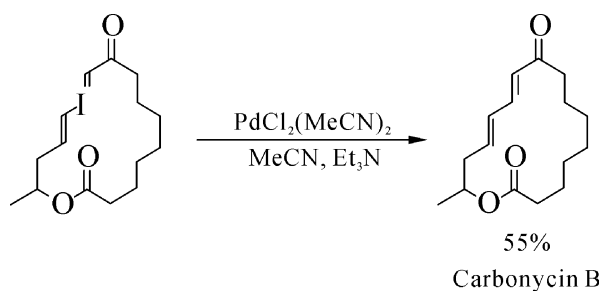


烯烃双键按 *exo* 型, 还是 *endo* 型插入碳-钯键, 受众多因素影响。在一般情况下, 5~7 元环按照 *exo* 型环合^[75]。



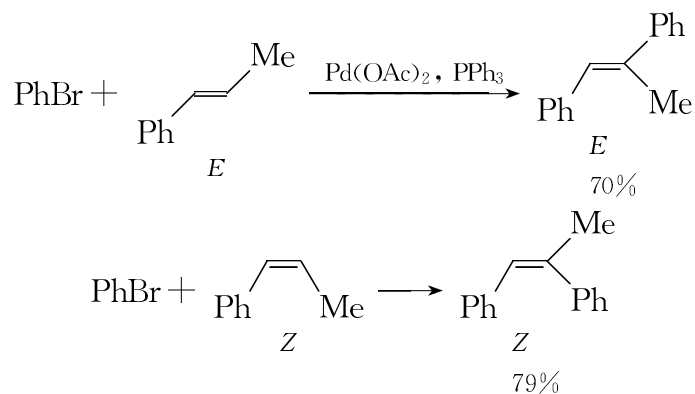


大于 9 元环按照 endo 型环合, 如 16 元环 Carbonycin B 的合成^[76]

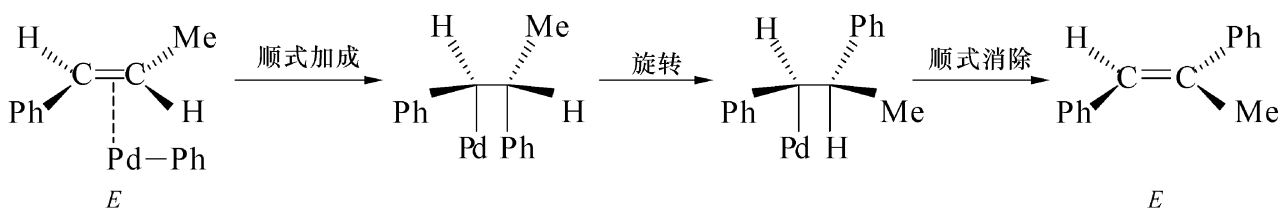


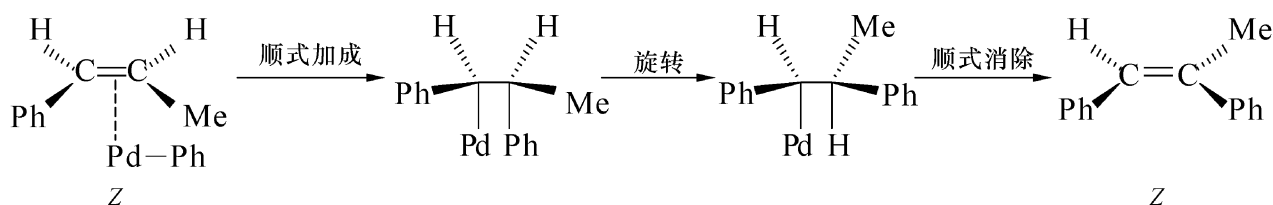
11.5.3.2 Heck 反应的立体选择性

醋酸钯催化溴苯与 *E*-1-苯基丙烯反应, 立体选择性地得到 *E*-1,2-二苯基丙烯; 与 *Z*-1-苯基丙烯反应, 得到 *Z*-1,2-二苯基丙烯。

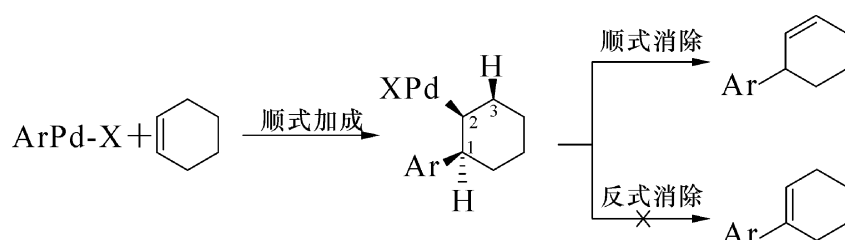


因为, 烯烃是按顺式插入苯基碳-钯键, 生成 β -苯烷基-钯中间体。在 β -H 消除时, 碳-碳单键都会发生旋转以满足 β -H 顺式消除的要求, 所以产物的空间结构与烯烃一致。

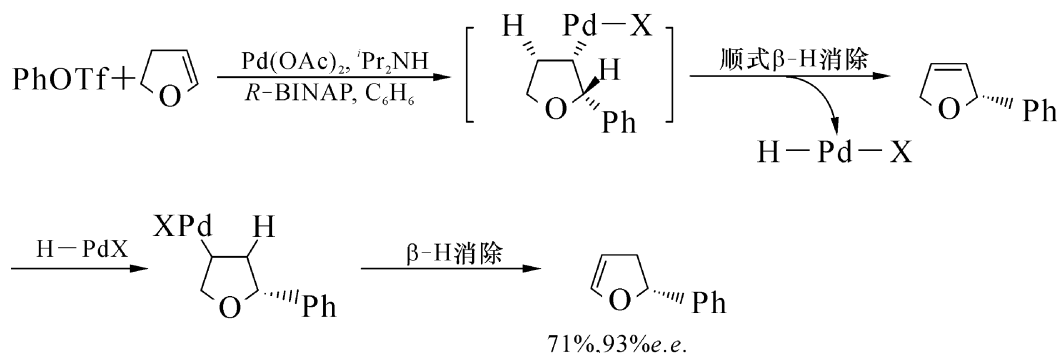




环己烯与芳基钯发生顺式加成后,生成环己基-钯 σ 键中间体。但该碳-碳单键不可能旋转到使钯与 1 位碳上的 β -H 处在顺式位置,所以只能消除 3 位碳上的 β -H,得到 3-芳基环己烯。

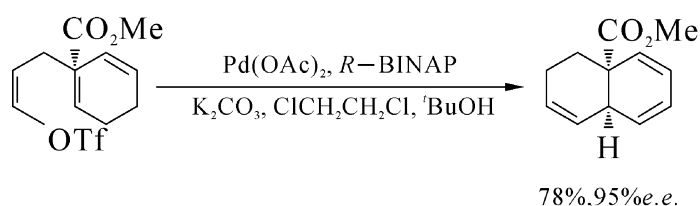


若在环状烯烃的 Heck 反应中加入的是手性膦配体,即生成光学活性的产物。



在手性膦 BINAP 存在下,三氟甲磺酸苯酯与 2,3-二氢呋喃反应生成 2-苯基-3,4-二氢呋喃。消除下来的 Pd-H 再与双键发生插入、 β -H 消除反应,得到光学活性的 2-苯基-2,3-二氢呋喃^[77]。

用相同的手性膦配体,进行分子内的 Heck 反应,可得到光学活性的双环化合物。



11.5.4 Heck 反应机理

Heck 反应的反应机理如图 11-4 所示,包括四个步骤。

- (1) 卤代烃对零价钯配合物氧化加成,生成二价的芳基钯物种。
- (2) 烯烃配位到钯上并插入到碳-钯键中。
- (3) β -H 消除,得到烯基化的产物及钯-氢中间体 HPdX。
- (4) 胺促使 HPdX 还原消除,生成零价钯配合物完成催化循环。

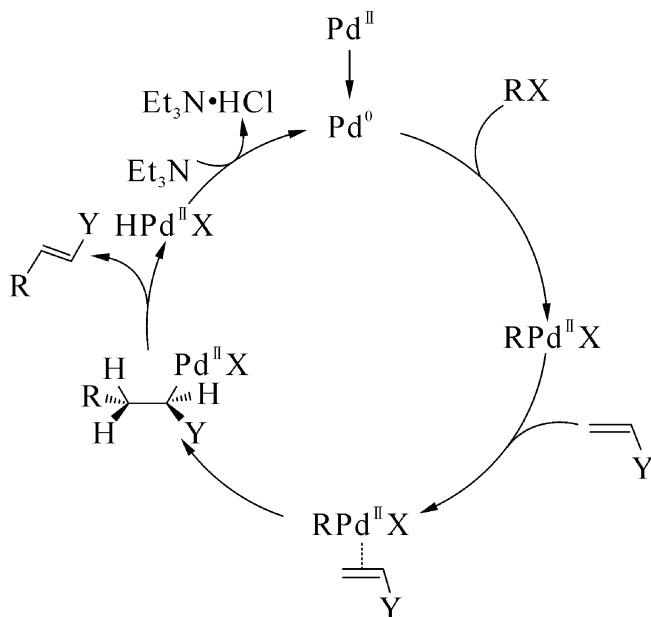
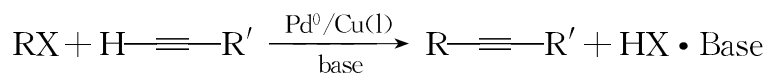


图 11-4 Heck 反应机理

11.6 Sonogashira 偶联反应

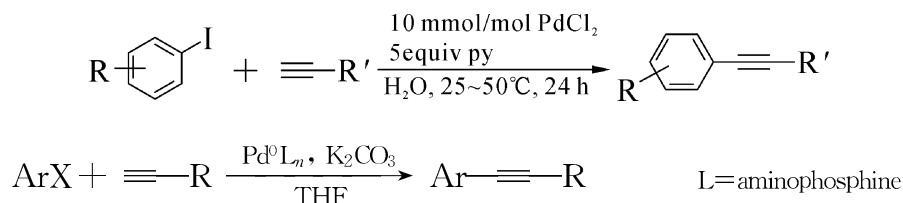
在钯有机配合物、亚铜盐共催化下,卤代烃与端炔烃间的偶联反应,称 Sonogashira 偶联反应。表面上,这个反应与交叉偶联反应定义有出入,实际上它是在钯有机配合物催化下,当场生成的炔铜与卤代烃的偶联反应。为了区别,也称它为类交叉偶联反应。



11.6.1 Sonogashira 偶联反应催化剂

Sonogashira 偶联反应的主催化剂也是零价镍或钯有机配合物。在实际应用时,它们可由简单的二价配合物,如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 等与配体原位生成催化剂,参阅 11.7.1。另外,还需要一价铜盐作助催化剂。通常,反应在无水无氧的条件下,吡

啉、三乙胺等有机碱溶剂中进行。近年来也有在水溶液中,无一价铜盐条件下完成反应的^[78],以及无助催化剂、无有机碱存在下顺利进行反应的报道^[79]。



干燥的炔金属易爆炸,不使用铜盐更安全,便于实际应用。

11.6.2 Sonogashira 偶联反应机理

Sonogashira 偶联反应机理如图 11-5 所示,包括三个步骤。

- (1) 卤代烃与零价钯配合物氧化加成。
- (2) 在碱作用下,一价铜与端炔生成炔铜并对 Pd-X 炔化。
- (3) 还原消除得到偶联产物,完成催化循环。如两个消去烃基处在反位,还必须先异构成顺式。

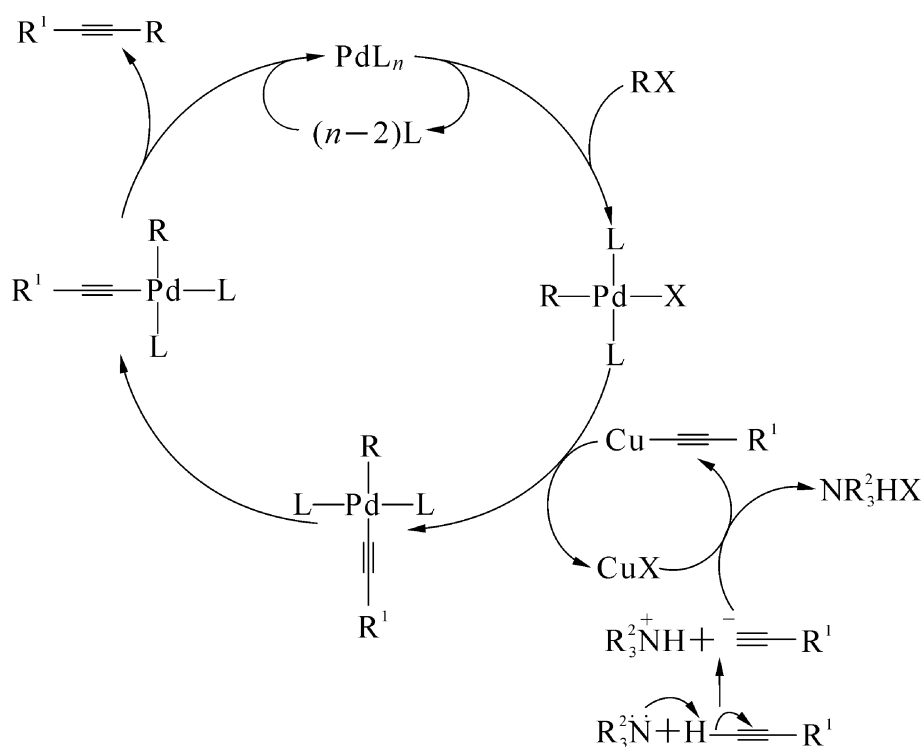


图 11-5 Sonogashira 偶联反应机理

11.7 交叉偶联反应总结

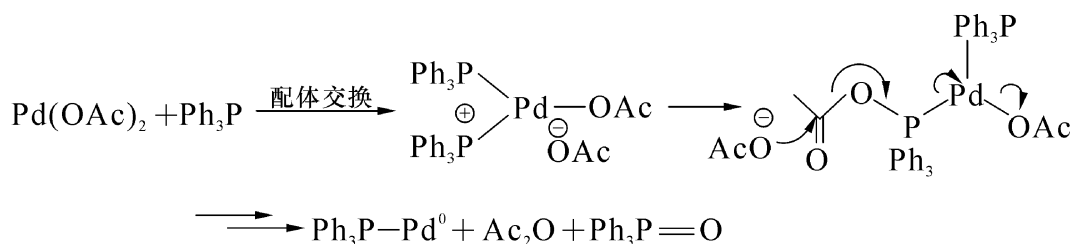
交叉偶联反应大多由低价过渡金属有机配合物与卤代烃或者类似物的氧化加成作为反应的第一步。当然,也可以用高价过渡金属有机配合物作为催化剂前体,不过在进入催化循环之前,它必须通过不同方式被还原。

11.7.1 二价过渡金属有机配合物还原方式

现以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为例,说明它被还原的方式。

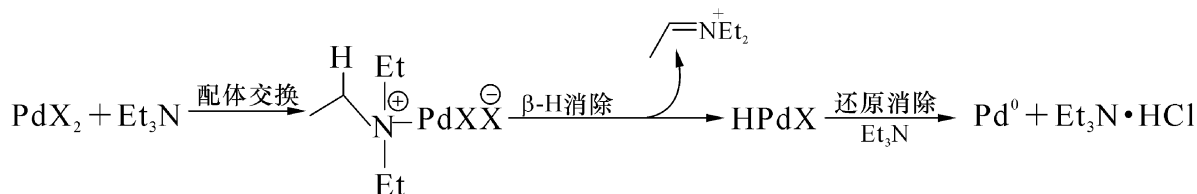
1. 配体还原

(1) 膦配体起还原剂作用是最常见的,如三苯基膦还原 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的过程如下。



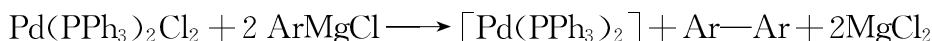
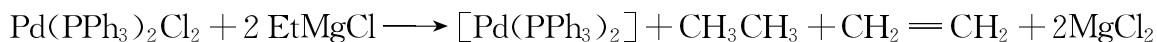
由此可见,膦-钯配合物也可以发生“分子内”还原。

(2) Et_3N 也有还原性。二价钯可将它氧化成五价的盐而自己被还原成零价。



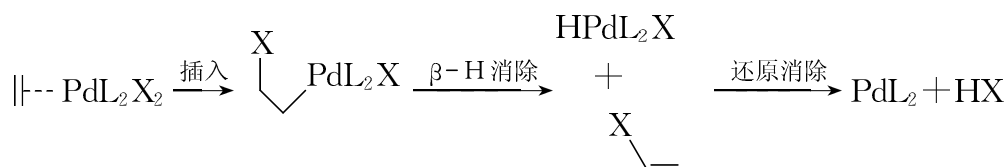
2. 非过渡金属有机化合物还原

偶联反应中用到的各种非过渡金属有机化合物,也能起还原剂作用,参阅 4.2.1.1 节。

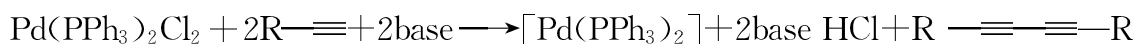


3. 原料不饱和烃还原

Heck 反应中的原料烯烃也能将二价钯还原,其实是通过还原消除反应。



末端炔烃也可作为还原剂。



11.7.2 各种交叉偶联反应的特点及适用范围

表 11-5 是前面介绍的交叉偶联反应的一个小结,在有机合成中可参考此表选择合适的反应。

表 11-5 非过渡金属有机化合物在偶联反应中的适用范围

分类	金属	反应物适用范围	合成应用范围	说 明
I	B	广泛	广泛	反应活性高,官能团兼容性好,应用最广泛
	Zn	广泛	广泛	
II	Sn	广泛	广泛	反应条件温和,官能团兼容性好,但锡有毒,限制使用
III	Mg	一般	一般	镁试剂易得,如果可能,优先选择它,但官能团兼容性差
IV	Al	较广泛	较广泛	试剂较难得,但它们有非常好的立体选择性和烯基化能力
	Zr	较广泛	较广泛	
V	Si	较广泛	一般	官能团兼容性好,但反应活性低,试剂价格高
	In	较广泛	一般	
	Mn	较广泛	一般	

11.7.3 其他偶联反应

上述六个反应是较重要的,其他偶联反应不再详述,只列文献可供参考:(1) Hiyama Coupling^[80]; (2) Cadiot - Chodkiewicz Coupling^[81]; (3) Buchwald - Hartwig Coupling^[82]等。

参考文献

- [1] Chatt J, Shaw B L. J Chem Soc, 1960:1718.

- [2] Tamao K, Sumitani K, Kumada M. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 4374.
- [3] Corriu R J P, Masse R J P. *J Chem Soc Chem Commun*, 1972: 144.
- [4] Tamao S K, Kiso Y, Zembayashi M, et al. *Bull Chem Soc Jpn*, 1976, 49: 1958.
- [5] Tamao K, Kiso Y, Sumitani K, et al. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 9268.
- [6] Zembayashi M, Tamao K, Kumada M. *J Organometal Chem*, 1977: 1799.
- [7] Terao J, Watabe H, Kambe N. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 3656.
- [8] Suzuki A. *Pure Appl Chem*, 1985, 57: 1749.
- [9] Beller M, Fischer H, Herrmann W A, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 1848.
- [10] (a) Albisson D A, Bedford R B, Scully N, et al. *Chem Commun*, 1998: 2095;
(b) Bedford R B, Welch S L. *Chem Commun*, 2001: 129;
(c) Bedford R B, Draper S M, Noelle S P, et al. *New J Chem*, 2000, 24: 745.
- [11] Zim D, Gruber A S, Ebeling G, et al. *Org Lett*, 2000, 2: 2881.
- [12] Guo M P, Jian F F, He R. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46: 9017.
- [13] Zapf A, Beller M. *Chem Eur J*, 2000, 6: 1830.
- [14] Urgaonkar S, Nagarajan M, Verkade J G. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 8921.
- [15] Cheng J, Wang F, Xu J H, et al. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 7095.
- [16] Feuerstein M, Laurenti D, Bougeant C. *Chem Commun*, 2001: 325.
- [17] Grushin V V, Alper H. *Chem Rev*, 1994, 94: 1047.
- [18] Gibson V C, Long N J, White A J P, et al. *J Chem Soc, Dalton Trans*, 2002: 3280.
- [19] Dupuis C, Adiey K, Charruault L, et al. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 6523.
- [20] Shaughnessy K H, Booth R S. *Org Lett*, 2001, 3: 2757.
- [21] (a) Ueda M, Nishimura M, Miyaura N. *Synlett*, 2000: 856;
(b) Nishimura M, Ueda M, Miyaura N. *Tetrahedron*, 2002, 58: 5779.
- [22] Suzuki A. *Pure Appl Chem*, 1985, 57: 1749.
- [23] (a) Corey E J, Varma R K. *J Am Chem Soc*, 1971, 93: 7319;
(b) Brown H C, Krishnaumurthy S. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 3383.
- [24] (a) Ishiyama T, Murata M, Miyaura N. *J Org Chem*, 1995, 60: 7508;
(b) Thompson A L S, Kabalka G W, Akula M R, et al. *Synthesis*, 2005: 547;
(c) Takagi J, Kamon A, Ishiyama T, et al. *Synlett*, 2002: 1880.
- [25] Molander G A, Bernardi C R. *J Org Chem*, 2002, 67: 8424.
- [26] (a) Ohe T, Miyaura N, Suzuki A. *J Org Chem*, 1993: 2201;
(b) Wu J, Zhu Q, Wang L, et al. *J Org Chem*, 2003, 68: 670;
(c) Baxter J M, Steinhuebel D, Palucki M, et al. *Org Lett*, 2005, 7: 215.
- [27] (a) Wang X Z, Deng M Z. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 1996, 1: 2663;

- (b) Chowetle A B, Giroux A. *J Org Chem*, 1996, 61: 8718;
(c) Zhou S M, Deng M Z, Xia L J, et al. *Angew Chem, Int Ed*, 1998, 37: 2845;
(d) Rubina M, Rubin M, Gevorgyan V. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 7198.
- [28] Martin A R, Yang Y H. *Acta Chem Scand*, 1993, 47: 221.
[29] Smith G B, Dezeny G C, Hughes D L. *J Org Chem*, 1994, 59: 8151.
[30] Kochi J K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*. New York: Academic, 1978.
[31] (a) Kosugi M, Sasazawa K, Shimizu Y, et al. *Chem Lett*, 1977: 301.
(b) Stille, J K. *Pure Appl Chem*, 1985, 57: 1771.
[32] Farina V, Krishnan B. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 9585.
[33] Beletskaya I P. *J Organomet Chem*, 1983, 250: 551.
[34] Labadie J W, Stille J K. *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 6129.
[35] Yamamoto Y, Yanagi A. *Chem Pharm. Bull*, 1982, 30: 2003.
[36] Kosugi M, Takano I, Sakurai M, et al. *Chem Lett*, 1984: 1221.
[37] Ciattini P G, Morera E, Ortar G. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 2405.
[38] Stille J K, Eschavarren A M, Williams R M, Hendrix J A. *Org Synth*, 1973, 71: 97.
[39] Scott W J, Crisp G T, Stille J K. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 4630.
[40] Kikukawa K, Kono K, Wada F, et al. *J Org Chem*, 1983, 48: 1333.
[41] Stille J K. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1986, 25: 508.
[42] (a) Negishi E I, Baba S. *Chem Commun*, 1976: 596;
(b) Baba S, Negishi E I. *J Am Chem Soc*, 1976, 98: 6729.
[43] (a) Negishi E I, King A O, Okukado N. *J Org Chem*, 1977, 42: 1821;
(b) Negishi E I, Van Horn D E. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 3168;
(c) Negishi E I, Okukado N, King A O. *Acc Chem Res*, 1982, 15: 340.
[44] Huo S. *Org Lett*, 2003, 5: 423.
[45] (a) Negishi E I, Bagheri V, Chatterjee S, et al. *Tetrahedron Lett*, 1983, 24: 5181;
(b) Wang D, Zhang Z. *Org Lett*, 2003, 5: 4645.
[46] Van Horn D E, Spiegel B I. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 2254.
[47] Van Horn D E, Negishi E I. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 2252.
[48] Qian M, Huang Z, Negishi E I. *Org Lett*, 2004, 6: 1531.
[49] (a) Anastasia L, Xu C, Negishi E I. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 5673;
(b) Kobayashi M, Negishi E I. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 3298.
[50] Aissa C, Riveiros R, Ragot J, et al. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 15512.
[51] (a) Negishi E I, Liou S Y, Xu C, et al. *Org Lett*, 2002, 4: 261;
(b) Lipshutz B H, Bulow G, Fernandez - lazaro F, et al. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11664.

- (c) Lipshutz B H, Mollard P, Pfeifer S S, et al. *J Am Chem Soc*, 2002, 124:14282.
- [52] (a) Heck R F, Nolley J P. *J Org Chem*, 1972, 37:2320;
(b) Heck R F. *Org React*, 1982, 27:345.
- [53] (a) Ziegler C B, Heck R F. *J Org Chem*, 1978, 43:2941;
(b) Herrmann W A, Brossmer C, Öfele K, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34:1844.
- [54] Ben - David Y, Portnog M, Gozin M, et al. *Organometallics*, 1992, 11:1995.
- [55] Portnog M, Ben - David Y, Milstein D. *Organometallics*, 1993, 12:4734.
- [56] Feuerstein M, Doucet H, Santelli M. *Synlett*, 2001:1980.
- [57] Littke A F, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2001, 123:6989.
- [58] Genet J P, Blart E, Savignac M. *Synlett*, 1992:715.
- [59] (a) Hermann W A, Öcher C K. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36:2162;
(b) Yang C, Nolan S P. *Synlett*, 1999:1539.
- [60] Gürtler C, Buchwald S L. *Chem Eur J*, 1999, 5:3107.
- [61] Vallin K S A, Emilsson P, Larhed M. *J Org Chem*, 2002, 67:6243.
- [62] (a) Jeffery T. *Synthesis*, 1987:70;
(b) Jeffery T. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40:1673.
- [63] Littke A F, Fu G C. *J Org Chem*, 1999, 64:10.
- [64] Yi P. *Synth Commun*, 1992, 22:2019.
- [65] (a) Kikukawa K, Nagira K, Wada F, et al. *Tetrahedron*, 1981, 37:31;
(b) Kikukawa K, Maemura M, Kiseki Y, et al. *J Org Chem*, 1981, 46:4885.
- [66] Eda Y, Morohashi K, Suzuki T, et al. *Tetrahedron Lett*, 1999, 39:4055.
- [67] Andersson C M, Hallberg A. *J Org Chem*, 1989, 54:1502.
- [68] Miura M, Hashimoto H, Itoh K, et al. *J Chem Soc, Perkin Trans*, 1990, 1:2207.
- [69] Davies S G. *Organotransition Metal Chemistry*. New York: Pergamon Press, 1982: 225.
- [70] Andersson C M, Hallberg A. *Tetrahedron*, 1994, 50:285.
- [71] Battistuzzi G, Cacchi S. *Org Lett*, 2003, 5:777.
- [72] (a) Jeffery T. *Tetrahedron Lett*, 1990, 31:6641;
(b) Jeffery T. *Chem Commun*, 1991:324.
- [73] Fischetti W, Heck R F. *J Org Chem*, 1984, 49:1640.
- [74] (a) Cazes B. *Pure App Chem*, 1990, 62:1867;
(b) Shimizu I, Tsuji J. *Chem Lett*, 1984, 233.
- [75] Abelman M M, Oh T, Overman L E. *J Org Chem*, 1987, 52:4130.
- [76] Ziegler F E, Chakraborty U R, Weisenfeld R B. *Tetrahedron*, 1981, 37:4035.

- [77] Ozawa F, Kubo A, Hayashi T. *J Am Chem Soc*, 1991,113:1417.
- [78] Liang B, Dai M, Chen J, et al. *J Org Chem*, 2005,70:391.
- [79] Cheng J, Sun Y, Wang F, et al. *J Org Chem*, 2004,69:5428.
- [80] Denmark S E, Sweis R F. *Acc Chem Res*, 2002,35:2053.
- [81] Marino J P, Nguyen H N. *J Org Chem*, 2002,67:6841.
- [82] (a) Muci A R, Buchwald S L. *Top Curr Chem*, 2002,219:131;
(b) Wolfe J P, Wagaw S, Marcoux J F, et al. *Acc Chem Res*, 1998,31:805;
(c) Culkin D A, Hartwig J F. *Acc Chem Res*, 2003,36:234;
(d) Hartwig J F. *Acc Chem Res*, 1998,31:852.

习题

1. 本章的六个偶联反应共同点和差别是什么？你认为哪个反应更有发展前途，为什么？
2. 联系 5.4 节讨论本章六个偶联反应机理有什么共同点和差别。
3. 联系 4.2 节讨论偶联反应中非过渡金属的活性和选择性的关系。

第 12 章 金属有机化学与配位催化的新发展

配位催化具有效率高、选择性好、反应条件温和、符合绿色化学要求等诸多优点,但是催化剂与底物、产物不易分离一直是个问题,影响了其工业应用。目前,解决这个问题的思路是均相催化的复相化,金属有机化学家们已经或正在用相应的金属有机化合物催化剂进行这方面的研究。

1972 年 Shell 公司的 SHOP 工艺和 1984 年 Ruhr 公司的 RCH/RP 工艺是均相催化的复相化成功范例,参阅第 9 章。他们都是使催化剂和底物、产物处在两个互不相溶的液相中反应。但是,多数的配位催化过程使用对空气、水敏感的过渡金属有机配合物作催化剂。因此寻找在空气、水中稳定,催化性能好的过渡金属有机配合物就成了当前的研究热点之一。

RCH/RP 工艺使用水作溶剂,但多数有机化合物在水中溶解度很小,使用这样的反应底物往往是不成功的。人们除了在改善传质问题上下功夫外又另辟蹊径,这就出现了在超临界流体、离子液体、全氟烃中的配位催化反应。

将过渡金属有机配合物负载到无机、有机高分子上是另一种均相催化复相化方法。如 Ziegler-Natta 型聚乙烯工业催化剂就是负载型的,因为催化活性很高,反应后催化剂留在聚合物中,也就不存在分离问题了。但是,不少优秀的均相催化剂固载化后,因复杂的表面化学作用,出现催化活性、选择性下降问题,如不对称催化,所用手性金属有机配合物价格昂贵,人们希望催化剂能循环使用,但负载到固相载体上,令人满意的结果却不多。新近出现的手性可溶性高分子过渡金属有机配合物的不对称催化结果不错,是一种有希望的均相催化固载化尝试。

酶催化活性高、选择性好,但反应类型少,只能在水中进行反应。因此,对金属酶进行化学修饰,扩大其应用范围,引起了化学家们的兴趣。

12.1 两相体系中的配位催化

12.1.1 全氟烃/有机两相中的氢甲酰化反应

全氟烃/有机两相体系是由全氟化和未氟化的烃、醚、胺组成的“互不相溶”的两相体系。这样,催化剂在全氟化的有机溶剂中与底物、产物在未氟化的有机溶剂中形成两相体系,如图 12-1^[1]所示。

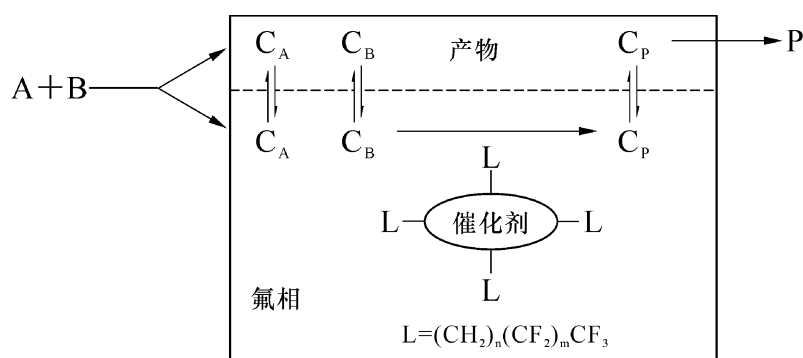


图 12-1 全氟烃/有机两相催化反应原理

Horva'th 等报道了第一个在全氟烃/有机两相中,用 $\text{Rh}/\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3$ 催化 1-癸烯的氢甲酰化反应^[2]。氟化烷基叔膦极性很强,可溶入全氟烃中,但氟的强吸引电子能力又会使叔膦的配位能力降低,甚至失去配位能力。Horva'th 等用两个亚甲基将它们隔开,氟通过诱导效应对磷原子的影响会迅速下降,做到了叔膦配体既有很强的极性,又保持了很好的配位能力。在 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3/\text{C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ 中, 100°C 、 1.1 MPa $\text{CO}/\text{H}_2(1:1)$ 条件下, $\text{Rh}/\{\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3\}$ 催化 1-癸烯的氢甲酰化反应的结果如表 12-1 所示。

表 12-1 甲苯/全氟甲苯体系中 1-癸烯的氢甲酰化反应

$\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	P/Rh	TOF/ $(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	n/i
22.1	27	0.60	3.25
22.5	39	0.49	3.25
22.3	28	0.51	3.20
41.3	76	0.40	4.35
82.1	79	0.21	5.04
152.2	103	0.08	6.32
304.0	102	0.04	7.84

1-癸烯的转化率达 98%,但约有 10%的烯烃异构化成 2-癸烯,1%的 1-癸烯加氢成癸烷。提高 P/Rh,则 n/i 上升,TOF 下降。

在全氟烃/有机两相中,不同膦配体/铑体系催化 1-癸烯氢甲酰化反应的结果如表 12-2 所示。

表 12-2 配体对 1-癸烯氢甲酰化反应的影响

配 体	TOF/ $(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$	n/i	选择性/%		
			醛	异构物	加氢
$\text{P}[\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3]_3$	0.53 ± 0.05	3.2	91.1	8.9	0.4
PPh_3	6.27 ± 0.30	3.2	91.8	8.2	0.0
$\text{P}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]_3$	0.22 ± 0.03	2.3	96.4	3.6	0.0

从表 12-2 中数据可见,在全氟烃/有机两相中催化 1-癸烯氢甲酰化反应时,使用氟化膦配体的 TOF 要比相应的非氟化三辛基膦还高一点,说明两个亚甲基之后的氟对膦配体的配位能力影响不大。

比较了在甲苯、甲苯/氟化甲苯中, Rh/Ph₃P 催化 1-癸烯氢甲酰化反应,结果如表 12-3 所示。

表 12-3 溶剂对 1-癸烯氢甲酰化反应影响

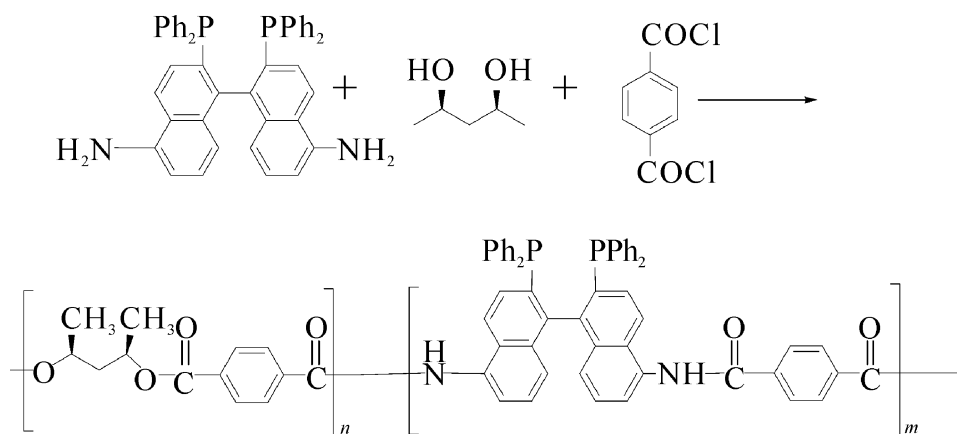
溶 剂	TOF/(L · mol ⁻¹ · s ⁻¹)	<i>n</i> / <i>i</i>	选择性/%		
			醛	异构物	加氢
C ₆ H ₅ CH ₃	6.3±0.3	3.2	91.8	8.2	0.0
C ₆ H ₅ CH ₃ /C ₆ F ₁₁ CF ₃ =1	4.1±0.8	3.6	91.2	8.8	0.0

从表 12-3 中数据可见,溶剂对反应没有明显影响。

12.1.2 可溶性高分子催化剂

将过渡金属有机配合物负载到无机高分子如二氧化硅^[3]和有机聚合物上^[4, 5]都出现明显的催化活性、选择性下降问题。Chan 等报道过渡金属可溶性高分子配合物,可达到“均相催化反应,两相分离”的目的^[6]。这样既可保持均相催化反应高活性、高选择性、反应条件温和等特点,又避免了产物与催化剂难分离的问题。

这项工作的关键是先选一个膦配体,如手性的 5, 5'-二氨基 BINAP,让它参加与 2, 4-戊二醇、对-苯二甲酰氯共缩聚合反应,生成含聚酯、聚酰胺主链的高分子膦配体。当聚合度适当时,它可溶于甲苯、THF、二氯甲烷,但不溶于甲醇中。



将[Ru(*p*-MeC₆H₄^{*i*}Pr)Cl₂]₂与上述高分子膦配体在甲醇/甲苯=2/3(体积比)混合溶剂中反应,则原位生成可溶性高分子钌配合物,它催化碳-碳双键加氢的结果如表 12-4 所示。

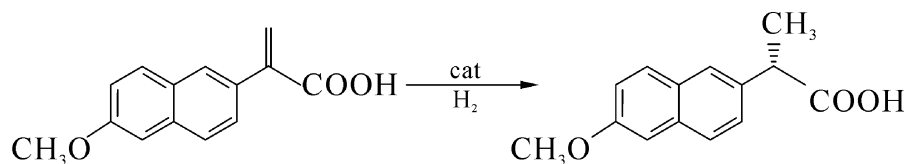


表 12-4 可溶性高分子钌配合物催化加氢

序号	催化体系	时间/h	转化率/%	<i>e. e.</i> /%
1	1+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	18	100	92.9(<i>R</i>)
2	2+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	12	97.4	93.6(<i>S</i>)
3	3+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	12	100	93.3(<i>S</i>)
4	4+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	36	99.8	93.5(<i>S</i>)
5	S-BINAP+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	48	94.7	93.5(<i>S</i>)
6	2+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	4	95.4	87.7(<i>S</i>)
7	4+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	4	64.2	89.2(<i>S</i>)
8	S-BINAP+[Ru(cymene)Cl ₂] ₂	4	56.5	88.7(<i>S</i>)

注:催化体系中 1 为 5, 5'-diamino-BINAP; 2, 3 为 Polymer-supported BINAP; 4 为 5, 5'-dibenzamido-BINAP。

反应在室温、6.9 MPa 氢压下进行,转化率达 95.4%(表 12-4,6),保持了均相催化催化活性高、选择性物好、反应条件温和的特点。

反应结束后,向反应混合物中加入甲醇,催化剂几乎定量地沉淀下来,过滤分离出催化剂可重复使用,滤液中钌含量低于 1.6×10^{-8} g/g。催化剂在重复使用 10 次后,活性与选择性没有明显下降。

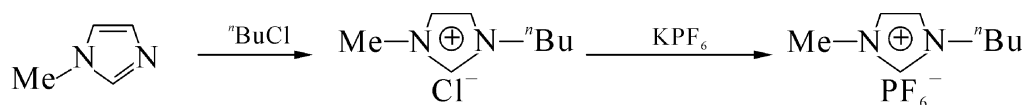
12.2 离子液体中的配位催化

1948 年 Hurley 首次发现了在室温下是液体的盐^[7];1951 年他又合成了 *N*-乙基氯化吡啶/三氯化铝^[8]。

离子液体是一种熔点低于 100℃ 的盐,通常由季铵(磷)阳离子与“酸性”阴离子组成,它可作为非水极性溶剂使用。

12.2.1 离子液体的结构及类型

离子液体的阳离子是由取代咪唑、吡啶等经卤代烷烷基化而得。



按离子液体中不同阴离子可将它们分为两种。

1. 金属盐阴离子离子液体

典型的金属盐阴离子离子液体如表 12-5 所示。有时在离子液体中加入 Lewis 酸使用,也可认为是这一类。

表 12-5 金属盐阴离子液体

正离子	负离子
im	AlCl_4^- , Al_2Cl_7^- , $\text{Al}_3\text{Cl}_{10}^-$
im	$\text{Al}_2\text{EtCl}_5^-$
im	CuCl_2^- , Cu_2Cl_3^- , Cu_3Cl_4^-
py	AlEtCl_3^- , $\text{Al}_2\text{Et}_2\text{Cl}_5^-$, $\text{Al}_2\text{EtCl}_6^-$
py	SnCl_3^-

表 12-6 酸根阴离子液体

正离子	负离子
im	BF_4^-
im	PF_6^-
im	CF_3SO_3^-
im	SO_4^{2-}
im	NO_3^-
im	NO_2^-
im	CH_3CO_2^-

2. 酸根阴离子的离子液体

典型的酸根阴离子液体如表 12-6 所示。

12.2.2 离子液体的物理性质

12.2.2.1 熔点和黏度

按定义,离子液体的熔点应低于 100°C ,熔点是它们最重要的物理性质。离子液体由阴、阳离子组成,不同阴、阳离子对它们物化性质的影响如表 12-7 所示。



表 12-7 1-R-3-MeimCl 型离子液体的性质^[9]

R	X	mp / $^\circ\text{C}$	ν_{30} ^① /P	d_{30} ^② /(g·mL ⁻¹)	K_{60} ^③ /(s·cm ⁻¹ ·10 ⁻²)	EW ^④ /V
Et	BF_4	15				
n-Bu	BF_4	-81	2.33	1.15	0.864	6.1
Et	PF_6	60				
n-Bu	PF_6	10	3.12	1.37	0.656	7.0
Et	AlCl_4	-80				4.85
n-Bu	AlCl_4	-88	2.94	1.23	2.413	

① 30°C 下的黏度(泊)。

② 30°C 下的相对密度。

③ 60°C 下的电导率。

④ 电化学窗(electrochemical window)。

从表 12-7 数据可见,改变咪唑氮上取代基和使用不同的阴离子对熔点都有很大影响,对其他物理性质影响较小。

在 1-乙基-3-甲基氯化咪唑/三氯化铝离子液体中两者物质的量之比对物理性质影响如表 12-8 所示。

表 12-8 数据说明, $x = 0.5$ 离子液体呈中性,熔点最高、黏度居中; $x > 0.5$ 呈酸性,熔点和黏度都最低; $x < 0.5$ 则呈碱性,黏度最高、熔点居中。

从化学工程角度,溶剂的黏度会影响反应体系的三传、一反,低黏度是有利的。图 12-2 给出了 Et-MeimCl/ AlCl_3 和 Bu-MeimCl/ AlCl_3 的动力学黏度与 AlCl_3 的摩尔分数的关系,随着 AlCl_3 的摩尔分数增加,黏度下降^[10]。

表 12-8 1-Et-3-MeimCl/ AlCl_3 摩尔比 (x) 对离子液体物性影响

x	η/cP	mp/ $^{\circ}\text{C}$
0.36	1.59	-60
0.50	0.20	2
0.66	0.16	-80

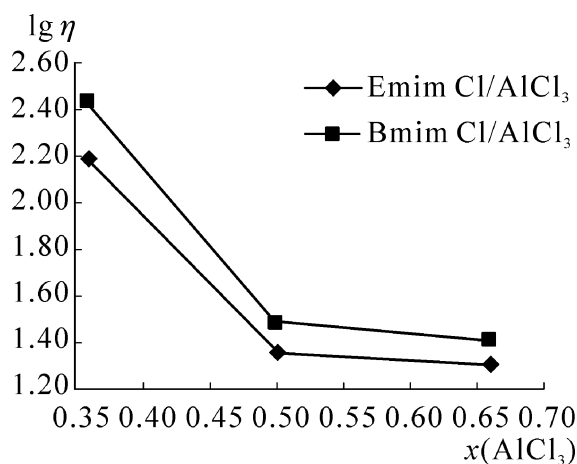


图 12-2 动力学黏度与 AlCl_3 的摩尔分数的关系

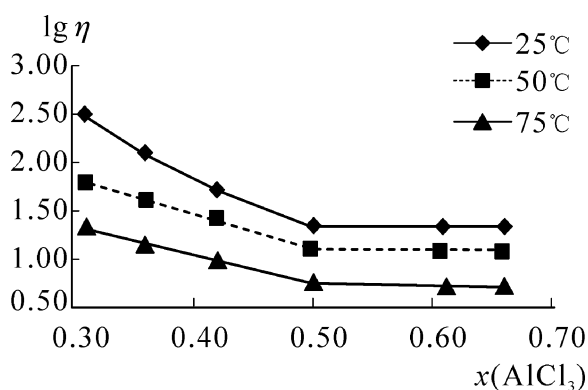


图 12-3 动力学黏度与温度关系

图 12-3 给出 Et-MeimCl/ AlCl_3 的动力学黏度与温度关系,与普通液体一样,温度升高,黏度下降。

12.2.2.2 离子液体的溶解能力

各种溶质在离子液体中的溶解度,对溶剂来说当然是很重要的。离子液体是熔盐,是强极性的,它对溶质的溶解度与极性溶剂相似。下面进行具体分析。

1. 对反应底物^[11]

- (1) 氢气在低压就能很好地溶解在大多数离子液体中。
- (2) CO 在 1 MPa 以上在离子液体中有一定的溶解度。
- (3) 八碳以下的烯烃在咪唑型离子液体中有一定的溶解度。
- (4) 芳香族化合物在大多数离子液体中都有很好的溶解度。

表 12-9 给出四种有机化合物在两种常用的离子液体中的溶解度^[12]。

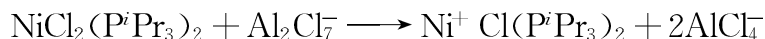
表 12-9 有机化合物在离子液体中的溶解度质量百分数

离子液体	甲苯	异丙醇	1-丁烯	丁二烯
BmimBF ₄	16	22	1.0	4.4
BmimPF ₆	23	11	1.0	2.2

2. 对过渡金属有机配合物^[13]

(1) 离子型的过渡金属有机配合物在多数离子液体中都有很好的溶解度。

(2) 某些过渡金属有机配合物能与离子液体发生反应,生成离子型的过渡金属有机配合物而溶解。如



(3) 非离子型的过渡金属有机配合物的配体与离子液体正离子上的取代基性质越相近,则溶解度也越大。

12.2.2.3 相对密度

相对密度关系到它作为溶剂进行两相催化反应时,原料与催化剂溶液是否容易混合(传质)、产物与催化剂溶液是否容易分离。通常,离子液体的相对密度都大于“1”,但差别也不小。从反应的角度,原料与催化剂溶液相对密度差越大对传质过程越不利,即降低反应速度,但有利于产物与催化剂溶液分层、分离。 $[\text{RR}'\text{im}]\text{AlCl}_3$ 型离子液体,咪唑正离子氮上烷基取代基链长与相对密度的关系如图 12-4 所示。可见碳链越长,相对密度越小(横坐标中 M=甲基...)。

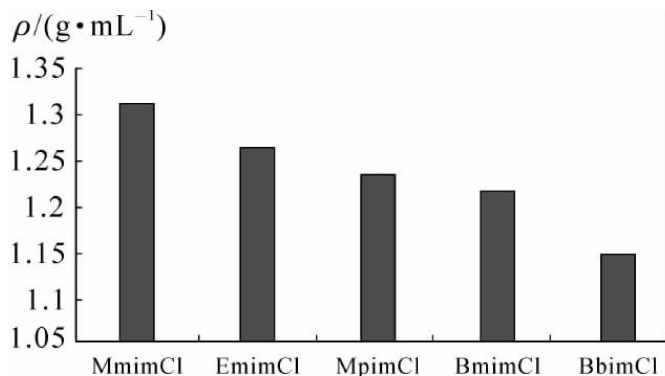


图 12-4 烷基取代基链长与密度的关系

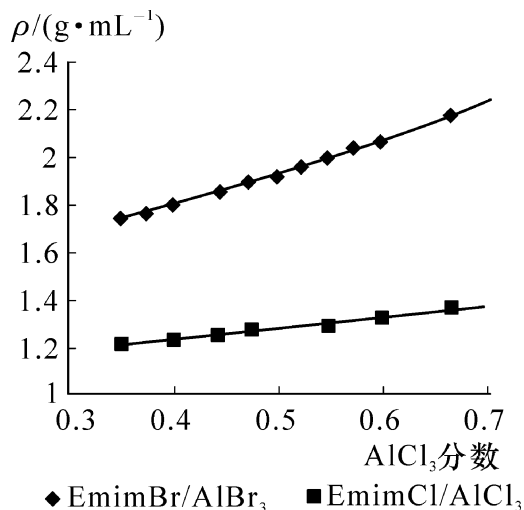


图 12-5 阴离子变化与密度的关系

阴离子变化与密度的关系如图 12-5 所示。这里呈现两个规律,卤化铝的摩尔分数越

高,相对密度越大;卤化铝相对分子质量越大,相对密度越高。

12.2.2.4 蒸气压和热稳定性

离子液体是熔盐,蒸气压很低,很难测到准确的蒸气压,也没有发现它与有机化合物形成共沸物,有利于产物与催化剂分离,这是它作为溶剂的重要的优点之一。

离子液体的热稳定性与杂原子(磷、氮)和碳的化学键稳定性有关。对于季铵盐型的离子液体,在 200℃ 以下是稳定的,这对于金属有机化学反应已足够了^[14]。

12.2.3 离子液体的化学性质

离子液体很易吸湿,合成和使用都需按标准 Schlenk 技术操作,参阅第 2 章。

1. 酸性

在中性的离子液体中溶入无机强酸,如 HCl 气体就可得到超强酸离子液体,图 12-6 比较了它与 100% 硫酸等的酸性。由于离子液体中的阴离子与 HCl 反应生成氢质子,故酸性比硫酸还强^[15]。在中性的离子液体中溶入其他强路易斯酸也有同样的效果。

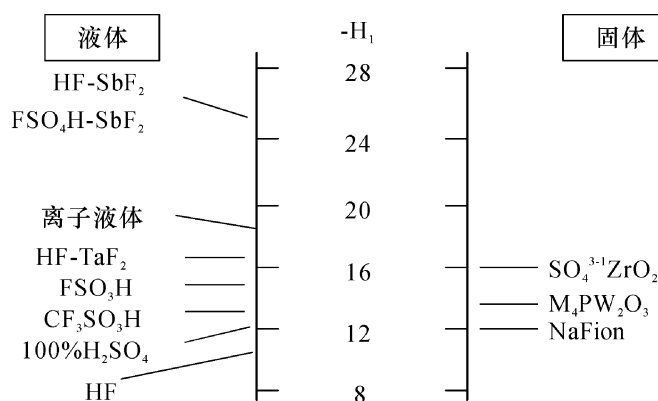
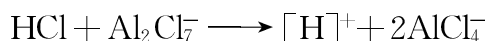


图 12-6 离子液体的酸性

2. 配位能力

配位催化用的溶剂最好无配位能力或至少配位能力很弱。离子液体中阳离子一般不参加配位,阴离子部分的配位能力如表 12-10 所示。

表 12-10 离子液体中阴离子的配位能力

强			弱		无	
Cl^-			AlCl_4^-		Al_2Cl_7^-	
	OAc^-		CuCl_2^-			$\text{Al}_3\text{Cl}_{10}^-$

续 表

强			弱		无	
	NO_3^-			SbF_6^-		
		$[\text{SO}_4]^{2-}$		BF_4^-	Cu_2Cl_3^-	
				PF_6^-		Cu_3Cl_4^-

所以,常用的咪唑盐离子液体虽然是用卤代烷对咪唑烷基化制得的,但用卤化铝阴离子。

12.2.4 离子液体中的配位催化反应

12.2.4.1 催化加氢

1995 年 Chauvin 等报道了在离子液体中催化加氢。他将 $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ 溶入中性的离子液体中,催化 1-戊烯加氢,结果如表 12-11^[16]所示。

表 12-11 在离子液体中铑配合物催化 1-戊烯加氢

溶 剂	戊烷/%	2-戊烯/%	TOF/h ⁻¹
丙 酮	38	61	33
(Bmim)SbF ₆	83	13	152
(Bmim)PF ₆	56	41	103
(Bmim)BF ₄	5	5	9

虽然 1-戊烯在 (Bmim)SbF₆ 中溶解度比在丙酮中小,但加氢效果却大有改善,TOF 提高近 5 倍,戊烷的选择性增加 2 倍多,双键异构化也有明显下降。产物和催化剂溶液分离后,在有机相中铑含量低于 0.02%。用不含氯的离子液体还可避免双键异构化,如在 (Bmim)PF₆ 中, Wilkinson 配合物催化加氢就没有检测到双键异构化。将 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 溶入 (Bmim)BF₄ 中,在 30℃、2.5 MPa 氢压下催化 1-己烯加氢,催化剂重复使用 7 次,在离子液体中钌含量大于 99.5%,TON=1.2×10⁴,优于水-有机两相反应。

$\text{Pd}(\text{acac})_2$ 溶入 (Bmim)BF₄ 或 (Bmim)PF₆ 离子液体中可催化 1,3-丁二烯加氢,生成 95% 的 1-丁烯,催化剂重复使用 15 次活性无明显变化。 $\text{Co}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Co}(\text{acac})_3$ 和 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 也可催化二烯烃选择性加氢得到单烯烃。共轭二烯烃在离子液体中选择性加氢成单烯烃的原因是共轭二烯烃更易溶入含催化剂的离子液体中。所以,它发生加氢后,生成的单烯烃离开催化剂溶液。当然,在共轭二烯烃浓度很低时,单烯烃也会加氢的。表 12-12 列出了各种烯烃在不同条件下碳-碳双键加氢的结果。

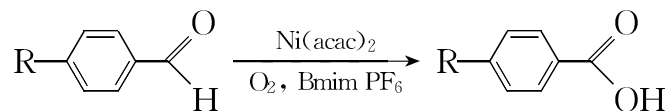
表 12-12 在离子液体中催化碳-碳双键加氢

序号	底物	离子液体	催化剂	底物/ 催化剂	时间 /h	压力 /MPa	温度 /°C	转化率 /%	选 择 性		TOF /h ⁻¹
									烯/%	烷/%	
1	cyclohexene	(Bmim)BF ₄	[Rh] ^①	15 000	120	1	25	40			56
2	cyclohexene	(Bmim)PF ₆	[Rh] ^①	15 000	120	1	25	40			50
3	cyclohexene	(Bmim)BF ₄	[Ru] ^②	15 000	4.5	2	30	30			170
4	cyclohexene	(Bmim)BF ₄	[Ru] ^②	15 000	20	2	60	100			73
5	hex-1-ene	(Bmim)BF ₄	[Ru] ^②	15 000	6	2	30	100			328
6	hex-1-ene	(Bmim)BF ₄	[Ru] ^②	15 000	3	2	30	84			537
7	butadiene	(Bmim)BF ₄	[Ru] ^②	5 000	4.5	2	30	68	71	29	493
8	butadiene	(Bmim)BF ₄	[Ru] ^②	5 000	8	4	30	100	87	13	377
9	butadiene	(Bmim)BF ₄	[Co] ^③	5 000	72	2	25	100	100		72
10	butadiene	(Bmim)BF ₄	[Co] ^③	5 000	72	2	60	22	100		15
11	butadiene	(Bmim)BF ₄	[Co] ^④	5 000	22	2	50	18	93	7	10
12	butadiene	(Bmim)BF ₆	[Co] ^④	5 000	22	2	50	23	72	28	13
13	cyclonona-1,3-diene	(Bmim)SBF ₆	[Rh] ^⑤	370	2	1	30	96	98	2	192

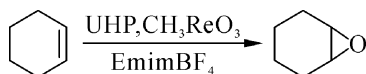
① RhCl(PPh₃)₃。② RuCl₂(PPh₃)₂。③ Na₂Co(CN)₅。④ Co(acac)₂。⑤ [Rh(nbd)(PPh₃)₂][PF₆]。

12.2.4.2 催化氧化

Ni(acac)₂/Bu₄NBF₄ 和 Ni(acac)₂/(Bmim)PF₆ 都可在常压下催化空气氧化乙苯,生成过氧化氢乙苯^[17]。Ni(acac)₂/(Bmim)PF₆ 可催化分子氧对芳香醛氧化,生成相应的羧酸,产率在 47%~66%之间。



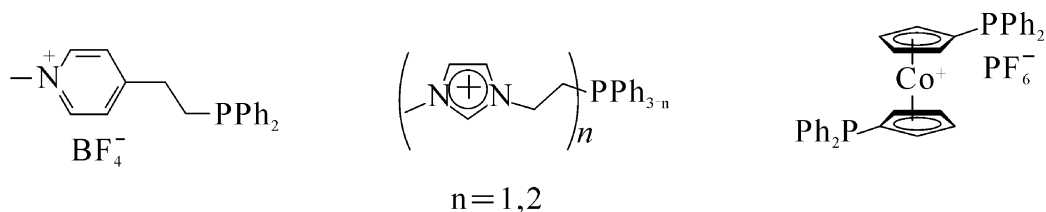
CH₃ReO₃/(Emim)BF₄ 可催化尿素/过氧化氢复合物(UHP)对烯烃或烯丙醇环氧化。由于尿素/过氧化氢复合物能全溶于离子液体中,反应进行得很好,产率可达 99%。



Sun 等用 CuCl₂/(Bmim)Cl 催化分子氧氧化 2,3,6-三甲基苯酚,生成 2,3,6-三甲基-1,4-苯醌,产率 86%^[18]。

12.2.4.3 氢甲酰化

Chauvin 等将 $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/\text{PPh}_3$ 溶入 $(\text{Bmim})\text{PF}_6$ 中, 在 $\text{H}_2/\text{CO}=1.2\text{ MPa}$, 2 h , 80°C 条件下催化 1-戊烯氢甲酰化得到己醇, 产率 99%, $n/i=3$, $\text{TOF}=333\text{ h}^{-1}$ 。但是, 还是有少量铑有机配合物被萃取到有机相。改用强极性的膦配体, 如 TPPTS 应能降低铑损失。按此推断, 将 $\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})/\text{TPPTS}$ 溶入 $(\text{Bmim})\text{PF}_6$ 中, 在同样的条件下催化 1-戊烯氢甲酰化, 结果 $n/i=3.9$, 产率=16%, $\text{TOF}=59\text{ h}^{-1}$ 。虽然产率和 TOF 都下降, 但几乎无铑损失, 这给人们一个很好的启示。所以, 如下的强极性膦配体已合成出来。



Wasserscheid 研究了在强极性膦配体存在下, 离子液体中钴与铑有机配合物催化 1-辛烯氢甲酰化反应, 如图 12-7 所示。

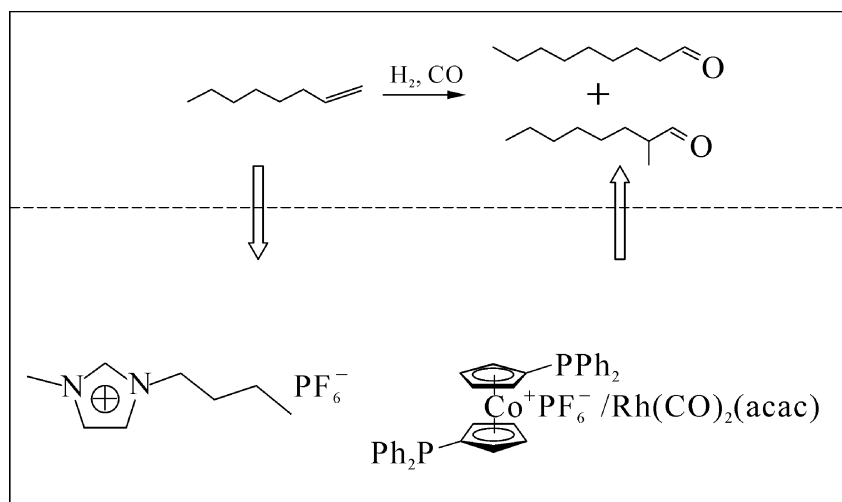


图 12-7 离子液体中 1-辛烯氢甲酰化

在 $\text{Co}/\text{Rh}=2$, $\text{CO}/\text{H}_2=1.1\text{ MPa}$, 100°C , 1 h , $1-\text{C}_8/\text{Rh}=10^3\text{ (mol)}$ 条件下, $\text{TOF}=810\text{ h}^{-1}$, $n/i=16.2$, 没有观察到铑流失, 为高碳烯氢甲酰化开辟一条新路。获得这一好结果的原因是 1-辛烯在 $(\text{Bmim})\text{PF}_6$ 溶解度 (25°C , 25 mmol/mol) 比在水中大得多, 对传质有利; 使用强极性配位, 减少铑流失。

在 sc-CO_2 /离子液体中进行甲酰化反应, 因催化剂与产物很易分离可连续化操作^[19]。

12.2.4.4 在离子液体中催化烯烃齐聚

将 $[\text{Ni}(\text{MeCN})_6][\text{BF}_4]_2$ 溶入 $(\text{Bmim})\text{AlCl}_4/\text{AlEtCl}_2$ 离子液体中, 可在 25°C 、 0.8 MPa

下催化乙烯二聚, $\text{TOF} = 5\,954$, 丁烯选择性 56%。在 -10°C 、1.8 MPa 下, TOF 降至 $1\,731\text{ h}^{-1}$, 丁烯选择性 100%。加入芳烃共溶剂, 可降低催化剂的酸性, 结果丁烯选择性也提高了^[20]。

Chauvin 报道了溶入 $(\text{Bmim})\text{Cl}/\text{AlCl}_3$ 中的镍有机配合物可在 15°C 催化丙烯二聚, 结果如表 12-13^[21] 所示。

表 12-13 离子液体中镍有机配合物催化丙烯二聚

离子液体	物质的量之比	镍配合物	TOF/h^{-1}	DMB	M2P	nH
$(\text{Bmim})\text{Cl}/\text{AlCl}_3$	1/1.5	NiBr_2L_2	7.0×10^2	1	67	32
$(\text{Bmim})\text{Cl}/\text{AlEt Cl}_2$	1/2.3	NiBr_2L_2	3.3×10^3	6	76	18
$(\text{Bmim})\text{Cl}/\text{AlEt Cl}_2$	1/1.2	NiCl_2	2.5×10^3	5	74	21
$(\text{Bmim})\text{Cl}/\text{AlEt Cl}_2$	1/1.2	$\text{NiCl}_2(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2$	2.5×10^3	74	24	2
$(\text{Bmim})\text{Cl}/\text{AlEt Cl}_2$	1/1.2	$\text{NiCl}_2(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$	3.3×10^3	28	61	10

注: L=2-甲基烯丙基, DMB=二甲基丁烷, M2P=2-甲基戊烯, nH=正己烯

从表 12-13 数据可见, 在不同离子液体中丙烯二聚的 TOF 差不多。虽 2-甲基戊烯的含量较多, 但选择性还是不太好。

Wasserscheid 比较了在离子液体和甲苯中, $(\text{H-COD})\text{Ni}(\text{hfacac})$ 催化 1-丁烯二聚, 结果如表 12-14 所示。

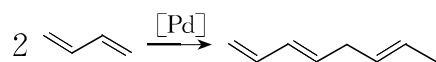
表 12-14 在不同溶剂中 $(\text{H-COD})\text{Ni}(\text{hfacac})$ 催化 1-丁烯二聚比较

在甲苯中反应	在离子液体中反应
均相反应, 产物与催化剂分离难	两相反应, 产物与催化剂分离容易
低于 50°C , 催化剂无活性	25°C , 催化剂活性很好
在 90°C 下反应的结果最好	在 25°C 下反应的结果最好
$\text{TOF} = 500\text{ h}^{-1}$	$\text{TOF} = 9\,200\text{ h}^{-1}$
C_8^- 选择性 = 85%	C_8^- 选择性 = 98%
直链 C_8^- 选择性 = 75%	直链 C_8^- 选择性 = 76%

注: H-COD=环辛烯

从表 12-14 中数据看, 在离子液体中反应结果更好些。

$\text{PdCl}_2/\text{Ph}_3\text{P}$ 溶入 $(\text{Bmim})\text{BF}_4$ 离子液体中可催化 1, 3-丁二烯二聚, 得到 1, 3, 6-辛三烯, 转化率 13%, 选择性 100%, $\text{TOF} = 49\text{ h}^{-1}$ 。在 THF 中反应, $\text{TOF} = 6\text{ h}^{-1}$ 。



Ligabue 等将 $\text{Fe}_2(\text{NO})_4\text{Cl}_2$ 溶入 $(\text{Bmim})\text{PF}_6$ 或 $(\text{Bmim})\text{BF}_4$ 中并用金属锌还原。该体系

可催化 1, 3-丁二烯环二聚, 得到 4-乙烯基环己烯, 结果如表 12-15^[22] 所示。

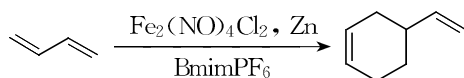


表 12-15 在离子液体中 $\text{Fe}_2(\text{NO})_4\text{Cl}_2$ 催化 1, 3-丁二烯环二聚

序号	溶 剂	Zn /mmol	温度/°C	丁二烯 /mmol	铁 /mmol	选择性 /%	TOF /h ⁻¹
1	(Bmim)BF ₄	2.5	50	466	0.26	100	1 440
2	(Bmim)BF ₄	3.3	30	296	0.33	100	480
3	(Bmim)BF ₄	3.3	10	220	0.32	100	60
4	(Bmim)PF ₆	3.5	50	364	0.36	100	420
5	(Bmim)PF ₆	3.5	10	263	0.36	100	240
6	甲 苯	2.0	50	295	0.35	100	240

由于 1, 3-丁二烯在 (Bmim)BF₄ 的溶解度是在 (Bmim)PF₆ 中的 2 倍, 故表 12-15 中的 TOF 相差也很大。

12.2.4.5 在离子液体中的 Heck 反应

表 12-16 给出了在离子液体中钯有机配合物催化 Heck 反应的结果, 从表中数据可见, 转化率和 TON 都较高, 离子液体对催化活性物种有一定稳定作用。

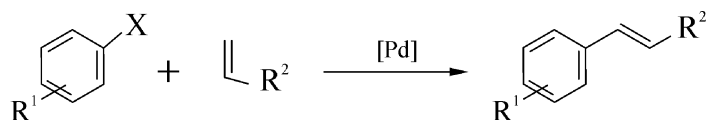


表 12-16 在离子液体中钯配合物催化 Heck 反应

序号	配合物	离子液体	X	R ¹	R ²	转化率/%	TON
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	C ₁₆ H ₃₄ (Bu) ₃ PBr	Br	H	CO ₂ Bu	99	90
2	PdCl ₃ (PPh ₃) ₂	C ₁₆ H ₃₄ (Bu) ₃ PBr	Br	4-OMe	CO ₂ Bu	99	51
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	Bu ₄ NBr	Br	H	CO ₂ Bu	86	51
4	palladacycle	Bu ₄ NBr	Br	4-COCH ₃	Ph	99	106
5	palladacycle	Ph ₄ PCl	Cl	4-NO ₂	Ph	99	100
6	palladacycle	Ph ₄ PCl	Cl	H	Ph	39	390

将离子液体作为反应介质的时间不长, 有很大的发展空间, 它有如下特点:

(1) 一般过渡金属有机配合物在离子液体中不被溶剂化, 使得催化效率更高, 特别是高

碳烯的氢甲酰反应,但对非极性化合物的溶解能力有限。

(2) 离子液体蒸气压极低,操作安全,对环境友好,但对设备腐蚀也不可忽视。

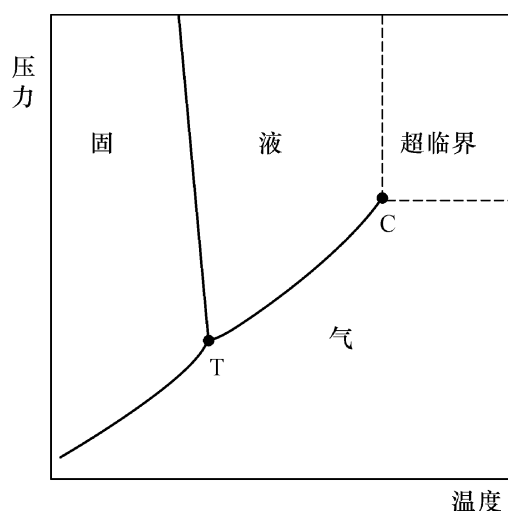
(3) 在离子液体中进行催化反应时,产物与催化剂很易分离并可重复使用,但也会污染产物。

12.3 超临界条件下的配位催化

12.3.1 超临界状态

超临界流体(supercritical fluid,缩写为 SCF)是一种温度和压力处于其临界点以上,无气液相界面,且兼具液体和气体部分性质的流体,如图 12-8 所示。

这里主要介绍在超临界二氧化碳(sc-CO₂)中的催化反应。CO₂ 的临界压力, $p_c = 7.185$ MPa; 临界温度, $T_c = 304.265$ K。它黏度低、易流动,无毒,不可燃,易循环使用,是一个很好的绿色化学反应介质。反应结束后,放出二氧化碳,经压缩而回收,为催化剂与底物、产物分离创造了条件。



T—三相点, C—临界点

图 12-8 超临界流体

12.3.2 超临界 CO₂ 的物理特性

12.3.2.1 超临界 CO₂ 的压力、温度、相对密度间的关系

sc-CO₂ 温度、压力、相对密度三者关系如图 12-9 所示。

在近临界点附近提高压力,相对密度迅速增高,随后的变化不大;提高温度,相对密度降低但不像压力那么敏感,压力也相应提高。

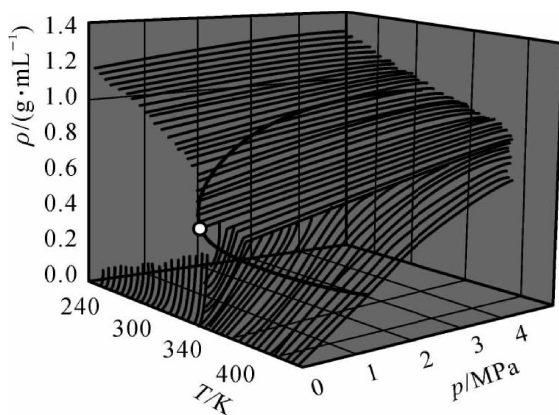


图 12-9 sc-CO₂ 温度、压力、相对密度关系

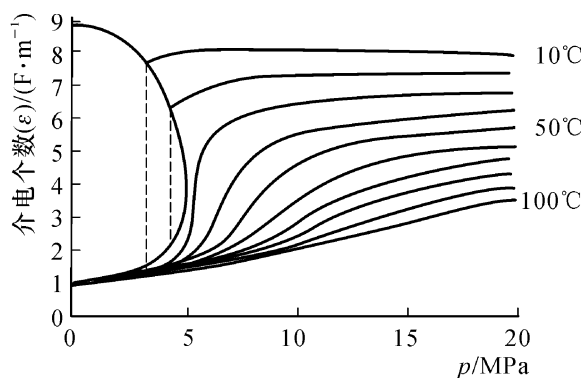


图 12-10 三氟甲烷介电常数与压力关系

12.3.2.2 介电常数与压力关系

极性较强的流体,如三氟甲烷、水的介电常数在常态、超临界状态的数值相差很大。超临界流体介电常数的变化与相对密度也有关,而密度又与压力有关。实际上,超临界流体介电常数与压力有关。图 12-10 所示是三氟甲烷的介电常数与压力关系^[23]。

在临界点附近,压力对介电常数影响非常敏感。超临界三氟甲烷和超临界水的密度由 $d_r=1$ 增加到 2 时,其介电常数(ϵ)分别由 3 和 5.4 增加到 6 和 13.5。压力或相对密度对非极性的 $sc\text{-CO}_2$ 的介电常数影响并不敏感,在上述同样条件下,它的介电常数仅从 1.3 增加到 1.6。

12.3.2.3 超临界流体的溶解能力

1. 过渡金属有机配合物在 $sc\text{-CO}_2$ 中的溶解度

$sc\text{-CO}_2$ 是非极性的,对非极性或弱极性的反应底物,如大多数有机化合物、氢、氧、一氧化碳等气体、非离子型过渡金属有机配合物有很好的溶解能力。改变压力,溶解度也会发生变化。这就提供一个机会,让反应在均相中进行,在多相下分离催化剂与产物。一些典型的过渡金属有机配合物的溶解度列入表 12-17 中。

表 12-17 过渡金属有机配合物在 $sc\text{-CO}_2$ 的溶解度

配合物	压力/MPa	温度/°C	相对密度/ $g \cdot ml^{-1}$	摩尔分数(X)
$TiCl_4$	10	76	0.23	0.09
$Cr(acac)_3$	20	60	0.73	1.2×10^{-4}
$Cr(thd)_3$	20	40	0.85	4.5×10^{-3}
$Mo(CO)_6$	10.3	51	0.39	9.2×10^{-3}
$Mn(acac)_3$	29	60	0.83	1.9×10^{-7}
$CpMn(CO)_3$	10	40	0.62	8.1×10^{-3}
Cp_2Fe	24.1	50	0.83	4.0×10^{-3}
$Co(fddc)_2$	10	50	0.41	8.8×10^{-5}
$Co(acac)_2$	29	60	0.83	5.2×10^{-8}
$Ni(fddc)_2$	10	50	0.41	7.9×10^{-5}
$Ni(hfa)_2$	20	60	0.73	4.9×10^{-4}
$Cu(thd)_2$	20	40	0.85	5.8×10^{-4}
$Cu(hfa)_2$	20	40	0.85	3.8×10^{-3}
$Zn(acac)_2$	29	60	0.83	2.1×10^{-7}
$Hg(fddc)_2$	10	50	0.41	5.5×10^{-4}

极性的、离子型的、含芳香族取代基配位的过渡金属有机配合物在 $sc\text{-CO}_2$ 中的溶解度都不大,但可通过改变过渡金属有机配合物中的配体或反离子增加溶解度。目前最有效的

方法是采用含氟配体,用全氟芳香基,含氟硅醚基都能增加过渡金属有机配合物溶解度,而且氟代烃链越长溶解度越好。如二-六氟-2,4-戊二酮铜 $[\text{Cu}(\text{hfa})_2]$ 比二-2,4-戊二酮铜在 sc-CO_2 中的溶解度大 200 倍。叔膦是过渡金属有机配合物中常用的配体,为了增加溶解度,可以使用氟化的膦配体,如 $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 、 $\text{P}[\text{C}_6\text{H}_3-3,5-(\text{CF}_3)_2]_3$ 等。

下面两个方法既可增加过渡金属有机配合物,又可提高反应物在 sc-CO_2 中的溶解度。其一,是在 sc-CO_2 中加共溶剂,如少量甲醇;其二,是加表面活性剂,如硅醚、含氟代烃基的表面活性剂等。

2. 压力与温度、溶解度关系

图 12-11 是苯甲酸在 sc-CO_2 中的溶解度与温度、压力间的关系。

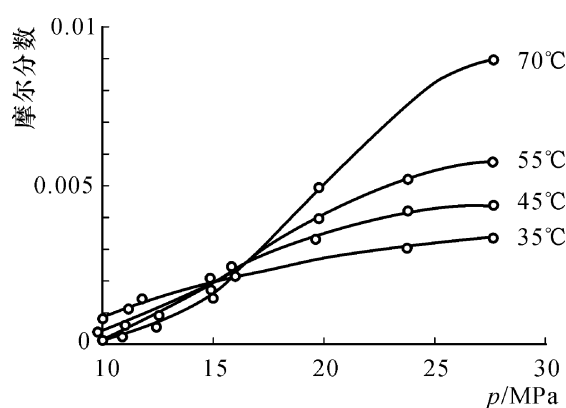


图 12-11 苯甲酸在 sc-CO_2 中溶解度与温度、压力间的关系

从图 12-11 可看见,提高温度、压力都能增加溶解度。

12.3.2.4 超临界流体的传递性质

超临界条件下流体的传递性质有明显的改善,表 12-18 比较了气、液及超临界流体的传递性质。

表 12-18 超临界流体的传递性质

状态	黏度系数/(Pa · s)	扩散系数/($\text{m}^2 \cdot \text{s}$)
气	$(1 \sim 3) \times 10^{-5}$	$(5 \sim 200) \times 10^{-6}$
液	$(0.2 \sim 3) \times 10^{-3}$	$(0.4 \sim 3) \times 10^{-9}$
SCF	$(1 \sim 9) \times 10^{-5}$	$(0.1 \sim 10) \times 10^{-7}$

从表 12-18 数据可见,超临界流体的黏度系数、扩散系数都接近气体,说明超临界流体的传递性质非常好,有利于化学反应时的传质过程。

12.3.3 超临界状态下的化学热力学

超临界流体的局部密度可在大于分子间距离的范围内紊乱地涨落,导致微观上局部密度增大或减少,而出现强烈的光散射,即临界乳光。也就是说,超临界状态下溶液的浓度是不均匀的,在某些区域内溶液的浓度大大超过平均浓度,显示出“超常”的化学热力学性能。

此外,流体的平衡性质(密度、介电常数等)和传递性质(导热系数、扩散系数、黏度等)在临界点附近都出现反常,称为临界反常现象。Aida 研究了在 7MPa sc-CO_2 中,酸催化苯甲酸与甲醇的酯化反应,证明反应速率的临界反常现象,获得了超高的平衡产率。

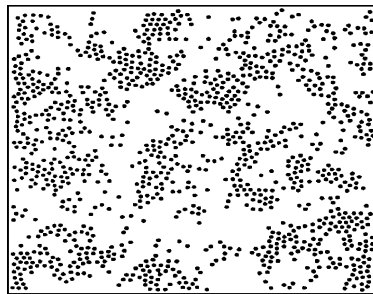


图 12-12 临界乳光现象示意图

12.3.4 超临界状态下的化学动力学

影响超临界化学反应速率的因素主要有下面几点。

1. 扩散速率高

超临界流体的扩散系数接近气体,密度也小,而且它们与温度、压力有关。Paulaitis 在研究 sc-CO_2 中异戊二烯与顺丁烯二酸酐的 Diels-Alder 反应时发现,提高压力,反应速率常数增加,与底物在 sc-CO_2 扩散系数高直接有关。

2. 溶解度好

超临界流体,如 sc-CO_2 对大多有机化合物,氢、氧、 CO 、 CO_2 等常用的气体都有很高的溶解度,而且溶解度对温度很敏感,如选择合适的温度可使产物或催化剂从反应体系中沉淀下来,调节反应速度和平衡。

3. 溶剂化效应

在近临界点的压缩区内,由于溶剂化(共溶剂)作用使局部密度高于本体密度。这种集聚可以改变反应物的能级,提高了反应速率。

4. 改变反应方向

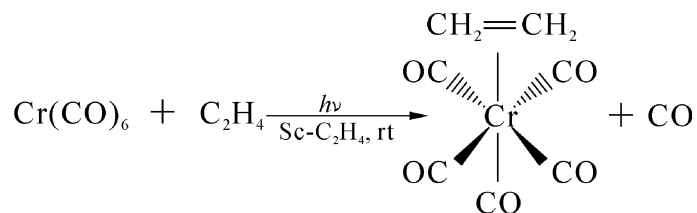
可调节温度、压力使某一平行反应或连串反应更有利,改变反应的动力学行为。

12.3.5 在超临界流体中合成金属有机化合物

超临界条件下合成对空气、热敏感的金属有机化合物是有价值的。惰性气体 Xe 的超临界条件比较温和(16.6°C 、 5.9 MPa 、 1.11 g/cm^3),它是合成金属有机化合物理想的溶剂。如在超临界 Xe 中由羰基金属加氢合成金属-氢化物^[24]。



在室温、光照下,超临界乙烯与 $\text{Cr}(\text{CO})_6$ 反应,生成含乙烯配体的金属有机化合物。



12.3.6 超临界条件下的催化反应

因为在临界点附近,改变温度、压力等对流体性质影响很大。所以,这里所指的超临界条件下催化反应是指稍超过临界点或近临界点条件下的催化反应。在 sc-CO_2 中的催化反应分为两类:

- (1) 在 sc-CO_2 中进行化学反应, sc-CO_2 既是反应介质又是反应原料。
- (2) 在 sc-CO_2 中进行化学反应, sc-CO_2 仅作为溶剂。

12.3.6.1 sc-CO_2 加氢反应

Noyori 等报道了用钌-磷配合物催化 sc-CO_2 加氢合成甲酸, $\text{TOF}=1\,400\text{ h}^{-1}$, 提高了 10 余倍^[25]。这与氢、催化剂在 sc-CO_2 中的溶解度大及传质性能好有关。 sc-CO_2 的加氢速度与体系的相行为有关。开始时该体系是均相的,随着反应进行,就出现分相,反应速度下降。在体系中加入共溶剂可解决分相问题,提高反应速度,如图 12-13 所示。从图 12-13 可见,在 sc-CO_2 中加 CH_3OH 或 DMSO 后 TOF 提高近 60 倍。

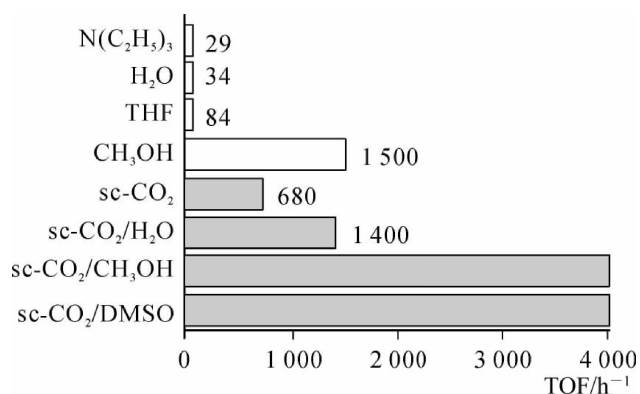
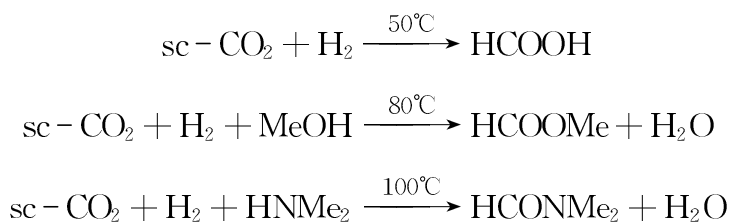
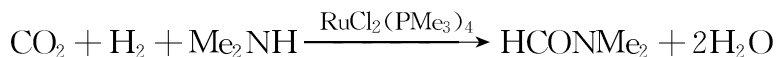


图 12-13 共溶剂对 sc-CO_2 加氢的影响

在 $\text{RuH}_2(\text{PMe}_3)_4$ 催化下,总压 21 MPa(氢分压 8 MPa), sc-CO_2 在 NEt_3 中加氢得到甲酸;加甲醇得到甲酸甲酯。 sc-CO_2 在 HNMe_2 中加氢得到 N,N -二甲基甲酰胺(DMF), $\text{TON}=4.2\times 10^5$ ^[26]。



DMF 是大规模生产的极性溶剂,原先是在甲醇存在下,由二甲胺羰化制得。实际上,由二甲胺、 CO_2 和 H_2 合成 DMF 在热力学上更有利。



$$\Delta H^\ominus = -56.5 \text{ kJ/mol}; \Delta G^\ominus = -0.75 \text{ kJ/mol}; \Delta S^\ominus = -119 \text{ kJ/mol/K}$$

这一反应如在环己烷中进行, $\text{TON} = 3.4 \times 10^3$; 在 sc-CO_2 中 37 h 内, $\text{TON} = 3.7 \times 10^5$, 二甲胺的转化率达 94%, DMF 的选择性达 99%。图 12-14 是对该反应的动力学分析。

图 12-14 上三条曲线有一个交点, 表明在反应初期主要是 CO_2 加氢生成甲酸, 达到一定浓度后甲酸与二甲胺反应加速, 生成 DMF。这是控制速度的步骤。

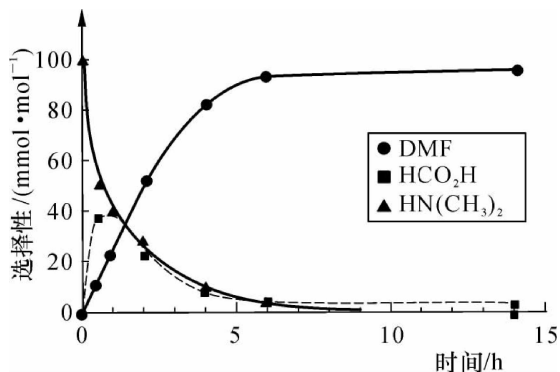
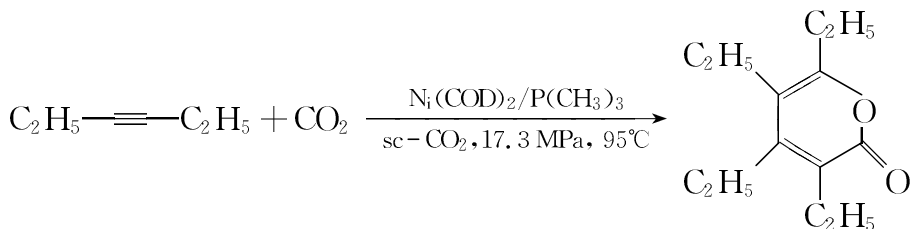


图 12-14 sc-CO_2 中合成 DMF 的动力学分析

12.3.6.2 sc-CO_2 与炔烃的反应

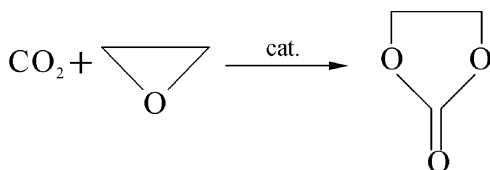
在 $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{P}(\text{CH}_3)_3$ 的催化下, sc-CO_2 与炔烃发生共环化反应, 生成 2-吡喃酮^[27]。在 40°C 下反应 50 h, 目标产物的选择性大于 90%, 但 $\text{TON}=3$, 提高温度到 95°C , $\text{TON}=9$ 。问题是催化剂在 sc-CO_2 中的溶解度不大, 以及催化剂中三甲基膦将 CO_2 还原成 CO 而失活。

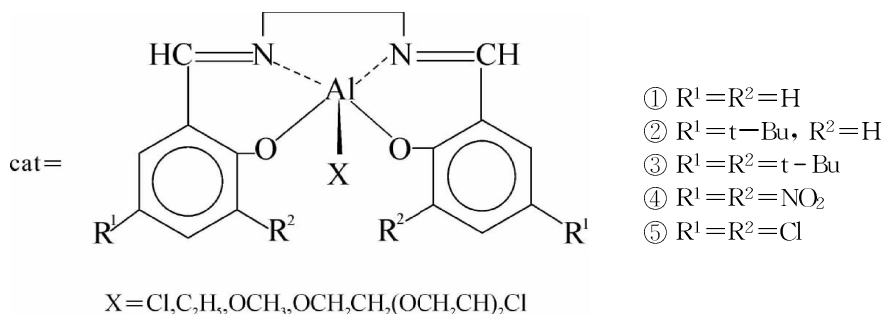


12.3.6.3 sc-CO_2 与环氧烷烃的环加成及酯交换反应

何仁等研究了 $\text{SalenAlX}/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ 催化 sc-CO_2 与环氧烷烃加成合成碳酸乙烯酯的反应^[28]。在相同反应温度下、4.0 MPa 时 $\text{TOF} = 1\,140 \text{ h}^{-1}$, 在临界条件下 $\text{TOF} = 2\,220 \text{ h}^{-1}$, 结果如表 12-19 所示。

表 12-19 $\text{SalenAlX}/$ 季铵(磷)盐催化 sc-CO_2 与环氧烷烃加成反应





序号	催 化 剂	TOF/h ⁻¹	序号	催 化 剂	TOF/h ⁻¹
1	SalenAlCl/ <i>n</i> -Bu ₄ NBr	2 220	5	SalenAlCl/ <i>n</i> -BuPPh ₃ Br	1 990
2	SalenAlCl/ <i>n</i> -Bu ₄ NBr	1 140	6	SalenAlOCH ₃ / <i>n</i> -Bu ₄ NBr	2 060
3	SalenAlCl/ <i>n</i> -Bu ₄ NCl	2 190	7	SalenAl-(OCH ₂ CH ₂) ₃ Cl/ <i>n</i> -Bu ₄ NBr	2 340
4	SalenAlCl/ <i>n</i> -Bu ₄ NI	2 360	8	SalphenAlCl/ <i>n</i> -Bu ₄ NBr	1 780

注:序号 2 为非超临界条件。

碳酸乙烯酯与甲醇酯交换是合成绿色化学品——碳酸二甲酯的工业方法之一。无催化剂条件下, *sc*-CH₃OH 可与碳酸乙烯酯发生酯交换反应, 结果如表12-20^[29]所示。

同样是甲醇与碳酸乙烯酯的酯交换反应, 在 250℃, 9.0 MPa 的超临界状态下反应 5 min, 碳酸乙烯酯的转化率达 57.9%, 反应速度很快, 60 min 转化率为 60.0%。而在压力 2.2 MPa 的非超临界状态下碳酸乙烯酯 60 min 的转化率只有 11.3%。

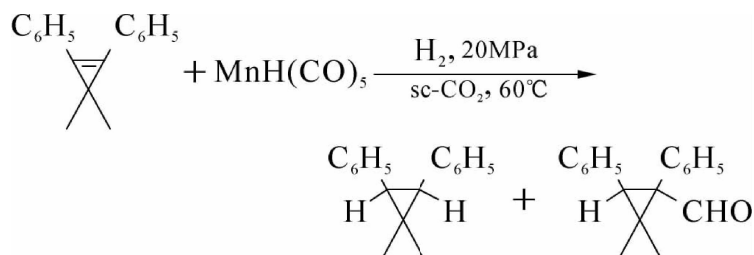
在超临界条件下反应体系中加入碱, 转化率不仅没有提高, 反而明显下降。由此推论, 这种临界反常现象与甲醇在超临界条件下部分电离产生的氢质子有关。

12.3.6.4 在 *sc*-CO₂ 中的加氢反应

分子氢不仅能与 *sc*-CO₂ 混溶而且扩散系数大, 这是在 *sc*-CO₂ 中进行加氢的优点。但是, 在 *sc*-CO₂ 中进行加氢的问题是, *sc*-CO₂ 也被加氢, 生成的 CO 与烯烃发生氢甲酰化反应; CO₂ 能插入催化活性物种 M-H 中, 生成甲酸配合物, 消灭了催化活性物种而使催化剂失活。所以, 甚至活泼的 α-烯烃在 *sc*-CO₂ 中加氢, 主要得到氢甲酰化产物。但双键两边空间位阻较大的内烯烃不易发生氢甲酰化, 如环丙烯衍生物加氢还是可以得到希望的产物, 但也伴随着氢甲酰化产物生成。

表 12-20 在 250℃ 不同压力下甲醇与碳酸乙烯酯的酯交换反应

反应状态	超临界状态	非超临界状态
温度/℃	250	250
压力/MPa	9.0	2.2
EC 的转化率/%	60.0	11.3

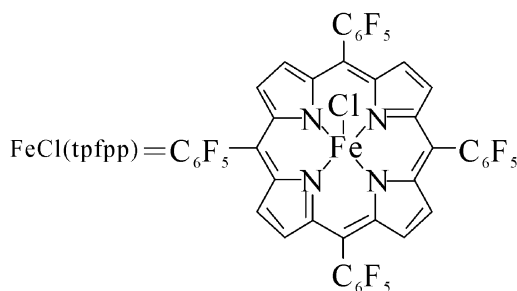
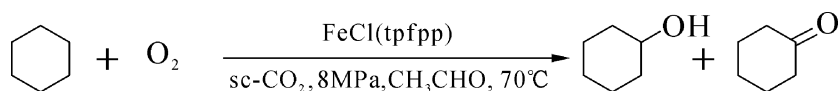


显然,在其他超临界流体中加氢没有这些问题。

12.3.6.5 在 sc-CO_2 等超临界流体中的氧化及环氧化反应

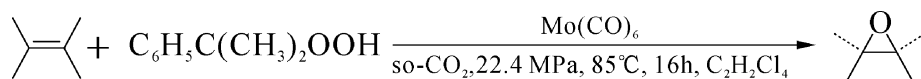
CO_2 不再会被氧化,分子氧与 sc-CO_2 混溶,氧化生成反应热更易导出,故 sc-CO_2 是理想的氧化反应绿色溶剂,参阅 9.2 节^[30,31]。

Koda 报道,在 sc-CO_2 中 $\text{FeCl}(\text{TPFP})$ 催化下,用分子氧氧化环己烷,得到环己醇和环己酮的混合物^[32]。

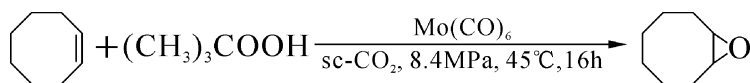


在卟啉上用四个五氟苯基取代是为了增加催化剂在 sc-CO_2 中的溶解度。该反应需要用化学计量的乙醛作助剂,首先乙醛被氧化成过氧乙酸,它再氧化环己烷生成环己醇和环己酮。在 70°C 、8 MPa 反应 1 h 后,转化率 20%。反应压力对反应速度有明显影响但环己醇和环己酮的物质的量比总是 1。

烯烃的环氧化是当前重要的研究领域。Jessop 报道了在 sc-CO_2 中,1,1,2,2-四氯乙烷为共溶剂, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 催化过氧化异丙苯氧化 2,3-二甲基丁烯,得到相应的环氧化物^[33]。

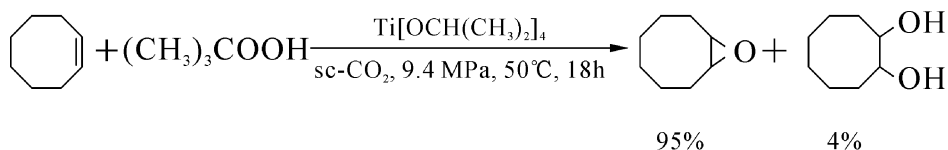


Walther 报道,在 sc-CO_2 中, $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 催化过氧化叔丁醇对环辛烯环氧化,选择性地得到环氧环辛烷,TON=27^[34]。

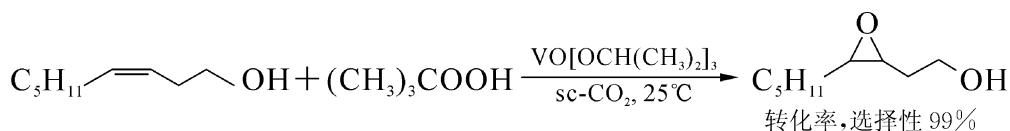


选择性100%

当用四异丙醇钛做催化剂时,产物中有少量二醇。



Tumas 报道,在 sc-CO_2 中用三-异丙氧基钒催化过氧化叔丁醇对壬烯-3-醇环氧化,转化率、选择性都达到 99%。

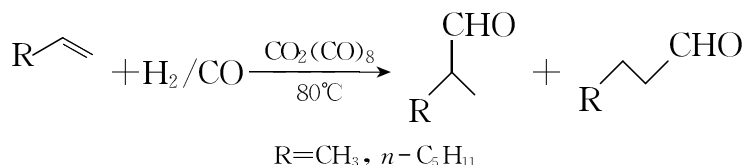


Tsang 等用含氟配体的钴有机配合物,在 NaBr 、 $\text{sc-CO}_2/\text{H}_2\text{O}$ 体系中催化分子氧对甲苯氧化得到苯甲酸,转化率和选择性都大于 99%^[35]。

Modell 发现的在超临界水中、用空气对有机物氧化(SCWO),可在短时间内,将 99.99%以上的有机物氧化成 CO_2 、 N_2 、水等小分子,产物不需要进一步处理。反应器结构也较简单,这是一个有价值的环保新技术^[36]。

12.3.6.6 超临界条件下的氢甲酰化反应

CO 能与 sc-CO_2 混溶,在超临界流体中进行氢甲酰化反应的传质状况较好。Rathke 等研究了在 sc-CO_2 中, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 催化下丙烯氢甲酰化反应,活化能为 $96.3 \pm 5.9 \text{ kJ/mol}$,低于有机溶剂中的 $113 \sim 146.5 \text{ kJ/mol}$,正/异比较高且受温度和压力影响,结果如表 12-21^[37]所示。



从表 12-21 中数据可见,在压力不变的情况下,提高反应温度,正/异比下降。在 88°C 时,提高压力,正/异比上升,如表 12-22 所示。

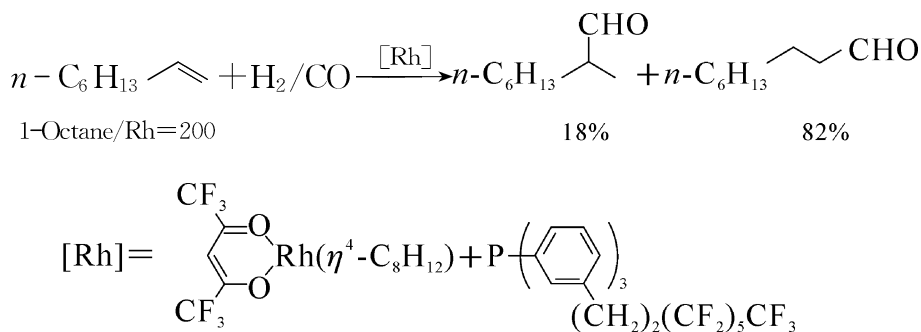
表 12-21 温度对正/异比的影响
($p_{\text{CO}_2} = 16.3 \text{ MPa}$)

$T/^\circ\text{C}$	$n/i(\text{mol})$
78	4.3
88	4.0
98	3.2
108	2.7

表 12-22 压力对正/异的影响
($T = 88^\circ\text{C}$)

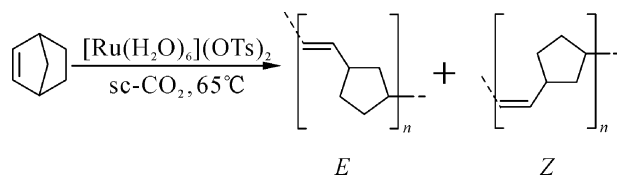
$p(\text{MPa})$	$n/i(\text{mol})$
9.2	2.7
11.2	3.0
14.3	4.3
18.4	4.3

Leitner 等报道了 sc-CO_2 中, 高碳烯烃的氢甲酰化反应。他们用含氟膦配体与 Rh ($\text{P/Rh} = 6$) 形成可溶于 sc-CO_2 的配合物, 在总压 15.7 MPa (H_2 、CO 各 2 MPa)、 60°C 下催化 1-辛烯的氢甲酰化反应, 产物正构醛的选择性为 82%, 未发现烯烃的加氢产物和异构化产物^[38]。



12.3.6.7 超临界条件下的烯烃的交互置换反应(参阅 7.4.1 节)

DeSimone 等报道在 sc-CO_2 中, $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{OTs})_2$ ($\text{OTs} = p\text{-toluenesulfonyl}$) 催化降冰片烯开环交互置换聚合, 得到白色海绵状高聚物, 顺式结构占 83%^[39]。



降冰片烯可溶于 sc-CO_2 中, 催化剂虽是离子型的, 但在 sc-CO_2 中也有足够的溶解度。加入甲醇共溶剂可增加催化剂的溶解度, 但顺式结构下降到 30%, 看来溶剂的极性会影响聚合物的微观结构。Grubbs 钌卡宾配合物和 Schrock 钼卡宾配合物在 sc-CO_2 中催化降冰片烯 ROMP 的活性更高^[40]。

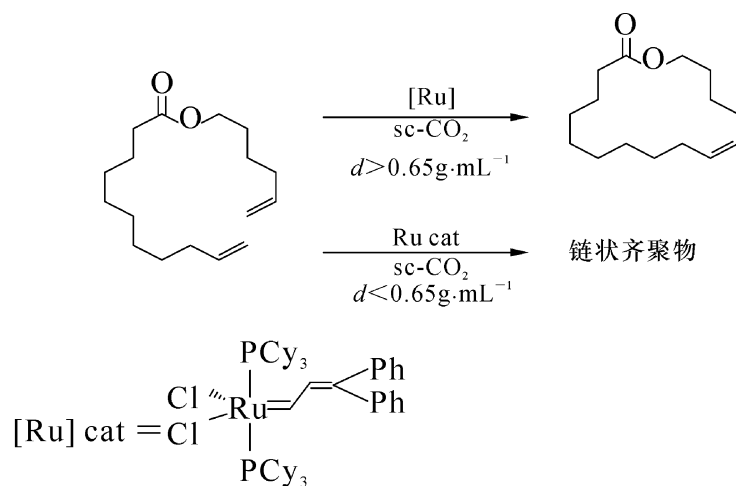
Fürstner 等报道, 在 sc-CO_2 中钌卡宾配合物催化二烯烃的闭环交互置换反应(RCM), 形成环状烯烃, 如表 12-23^[41]所示。

sc-CO_2 的密度影响反应途径, 当密度高于 0.65 g/mL 时, 主要得到环状产物, 低于 0.65 g/mL 则得到链状齐聚物。

表 12-23 在 $sc\text{-CO}_2$ 中过渡金属卡宾配合物催化二烯烃 RCM

底物	催化剂	CO_2 密度/ $(\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	产物	产率/%
	Ru	0.76		93
	Mo	0.76		62
	Ru	0.76		62
	Ru	0.62		67
	Ru	0.76		74

($Z:E=1:2.4$)



12.3.6.8 在超临界流体中合成高分子化合物

多数单体可溶于 $sc\text{-CO}_2$ 中,但随聚合物相对分子质量增大,就开始从 $sc\text{-CO}_2$ 中析出,造成产物相对分子质量低、分布宽。1992 年 DeSimone 在 $sc\text{-CO}_2$ 中成功实现了 1,1-

二氢全氟代辛基丙烯酸酯(FOA)的自由基均聚及其与苯乙烯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯腈等单体的共聚反应,得到了相对分子质量达 27 万的聚合物^[42]。为了使聚合反应在 $sc-CO_2$ 中顺利地进行,需向体系中加入少量分子结构上既有亲酯基团又有亲 CO_2 基团的共溶剂。在 $sc-CO_2$ 中合成高分子的实例如表 12-24 所示。

表 12-24 $sc-CO_2$ 中合成高分子

单 体	聚合反应	单 体	聚合反应
丙烯酸-1,1-二氢全氟代辛酯	自由基聚合	1-乙基-2-吡咯烷酮	乳液聚合
四氟乙烯	自由基聚合	甲基丙烯酸甲酯	乳液聚合
四氟乙烯/六氟丙烯	沉淀聚合	丙烯酰胺	乳液聚合
氟乙烯	沉淀聚合	异丁烯	阳离子聚合
二乙烯基苯/乙基乙烯基苯	乳液聚合	乙烯异丁基醚	阳离子聚合
丙烯腈	乳液聚合	降冰片烯	开环交互置换聚合
乙烯/乙酸乙烯酯	乳液聚合	双酚 A/碳酸苯酯	缩聚合

12.4 酶催化概论

酶是活细胞分泌的,具有催化生物化学反应的活性蛋白质。20 世纪的酶学发展很快,现已发现 2 500 个以上的酶,并有成百个酶商品化了或可得到纯品。由于酶的稳定化、固定化、辅酶再生等技术逐步解决,酶已成功地应用于合成天然产物、农用化学品、药物等工业上。酶催化效率高,选择性(特别是不对称选择性)好,反应条件温和,是典型的绿色化学反应,是配位催化的楷模。

12.4.1 酶的组成^[43]

酶是生物大分子,其中绝大部分是蛋白质,称酶蛋白。酶蛋白分为简单蛋白和结合蛋白两大类。脲酶、胃蛋白酶、核糖核酸酶等水解酶属于简单蛋白酶,仅由 α -氨基酸组成。它们的催化活性仅由蛋白质的结构决定。转氨酶、碳酸酐酶、乳酸脱氢酶及其氧化还原酶属于结合蛋白酶,它们除酶蛋白外还结合着一些对热稳定的非蛋白质小分子——辅因子。

辅因子可以是金属离子或有机小分子。金属离子是酶的活性中心并使酶分子具有特定的构象。单独的酶蛋白和辅因子都无催化活性,只有它们结合在一起,组成全酶才有催化活性。从全酶分子中除去辅因子,就会失去催化活性。一种辅因子与不同的酶蛋白结合形成具有不同性能的全酶,如辅酶 NAD 与不同酶蛋白组成乳酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、磷酸甘油醛脱氢酶等。辅因子参加催化循环,它作为电子、原子或某些基团的载体而促进催化过程。

通常,又把与酶蛋白结合的比较牢固的有机小分子称为辅基;结合得比较松弛的称辅酶,但并无严格区别。

由于本书范围,这里仅讨论金属酶。

12.4.2 金属酶^[44]

大约 1/3 的酶中含有金属离子,它以辅酶形式结合在酶中。含有金属离子的酶称为金属酶。金属酶中只含有一个或少数几个金属离子,而酶蛋白却由几十甚至几百个氨基酸组成,但直接与金属配位的只有几个特定的氨基酸。如碳酐酶由 260 个氨基酸和一个锌离子组成,相对分子质量 3 万,锌离子只与肽链中的第 94、96、116 号组氨酸的三个咪唑基的叔氮配位,形成扭曲的四面体结构。虽然碳酐酶中,锌离子只有一个,但它是活性中心,除去它就会失去活性。金属酶是一个复杂的配合物,它起配位催化作用。

金属酶中的金属主要是周期表中第一过渡系,如 V、Cr、Mn; Fe、Co、Ni; Cu、Zn,它们与蛋白质的配位可以有不同的方式。如 Zn^{2+} 可以是四面体配位,也可以是八面体配位。配位的多样性是金属酶具有不同催化性能的基础。

金属酶中的过渡金属可以有不同的氧化态,如 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} ; Cu^{+} 、 Cu^{2+} 等,这是金属酶能起电子载体作用,是在生物体内传递电子的基础。

金属酶中的金属离子可以从蛋白质上交换下来,速度次序为:



可见, Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 是稳定的, Mn^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Co^{2+} 次之。含有这些金属离子的金属酶是常见酶催化剂。

金属离子在金属酶中起下面的作用:

(1) 结构作用 金属离子能稳定酶的特定构象或帮助构筑催化活性中心的特定构型。金属离子可调整酶和底物具有相互匹配的空间构象,从而激活或增强酶的活性。

(2) 催化中心 金属离子是酶催化剂的中心。底物配位在金属离子上后,催化反应才能进行。如羧肽酶中的锌离子作为底物肽链的锚柱,定位后才开始一系列构象改变,完成肽链上端位氨基酸的水解。

带正电荷的金属离子是路易斯酸中心。金属离子的正电荷可中和或屏蔽底物上的负电荷,改变蛋白质表面的电荷分布,加速酶反应进行,如激活酶。

(3) 电子传递作用 过渡金属离子的变价起到电子传递作用,这是氧化/还原酶催化作用的基础。

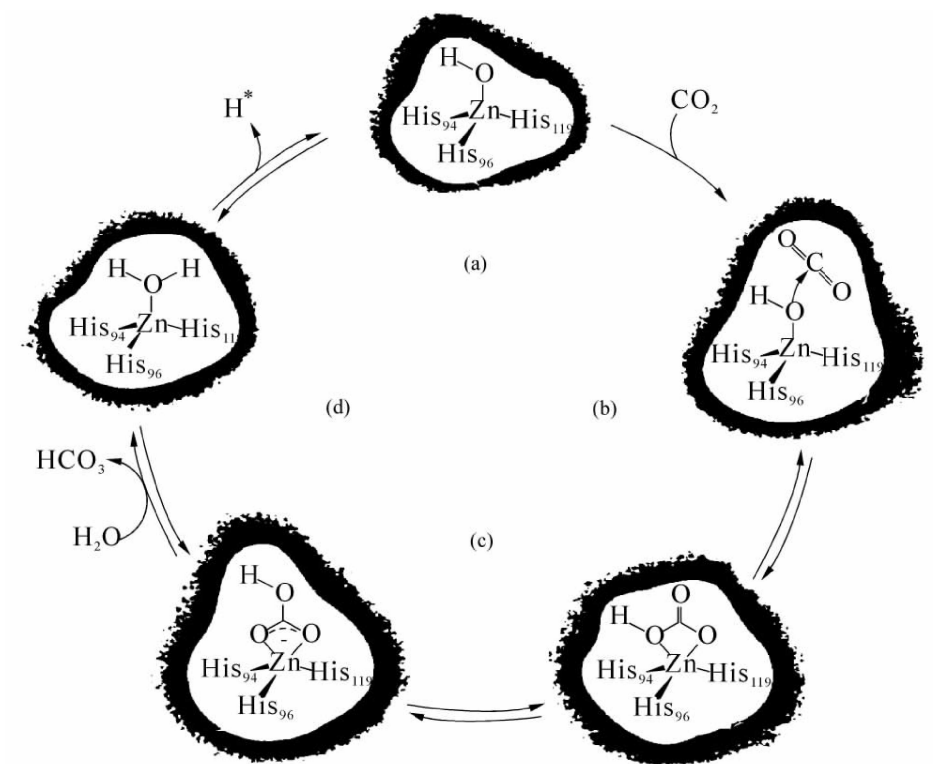
12.4.3 金属酶的催化作用^[45]

12.4.3.1 超酸催化作用

1. 催化水解

碳酐酶参与 CO_2 的水解、光合作用、钙化过程、维持血液 pH 值、输送离子等生物化学过

程。图 12-15 是被多数人接受的碳酐酶催化 CO_2 水合反应的机理。

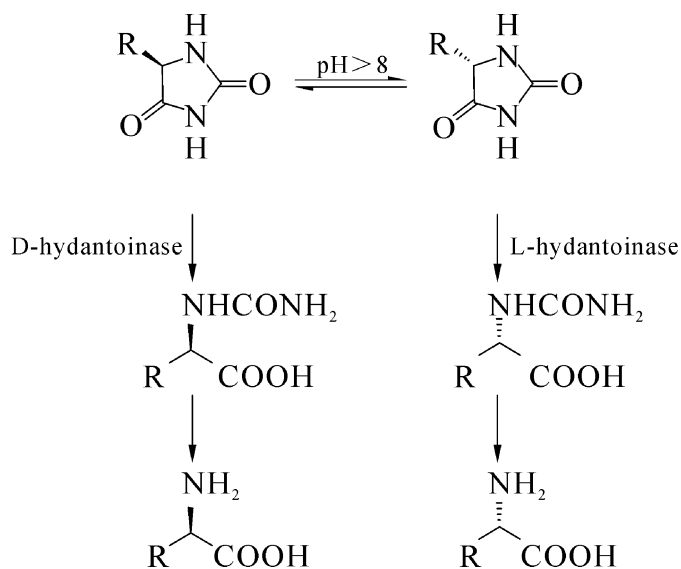


“His₉₄”是蛋白质中第 94 位上的组氨酸残基

图 12-15 碳酐酶催化 CO_2 水合机理

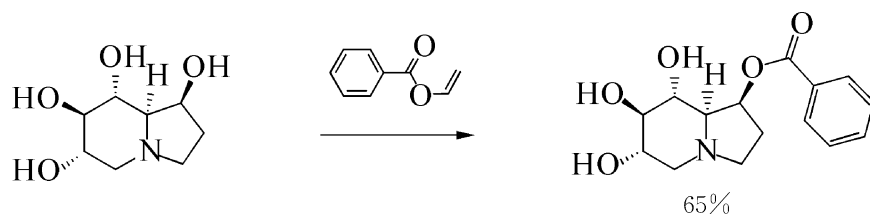
(a) 锌在碳酐酶中的配位状态；(b) 与 Zn^{2+} 离子配位的羟基对 CO_2 亲核攻击；(c) 生成五配位的锌中间体；(d) 产物 HCO_3^- 脱离，酶恢复原状

内酰胺在 D-或 L-乙内酰胺酶 (hydantoinase) 催化下水解, 用于合成 D-或 L-氨基酸^[46]。



2. 酯化及酯交换

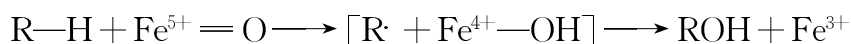
在脂肪酶(Lipases)、酯酶(Esterases)、蛋白酶(Proteases)催化下,多羟基化合物如糖类、甾族化合物的羟基可被选择性酯化。如在蛋白酶催化下,用苯甲酸乙烯酯对五元环上的羟基酯化,选择性达65%。由于反应中生成乙烯醇迅速变成乙醛,这个反应实际上是不可逆的^[47]。



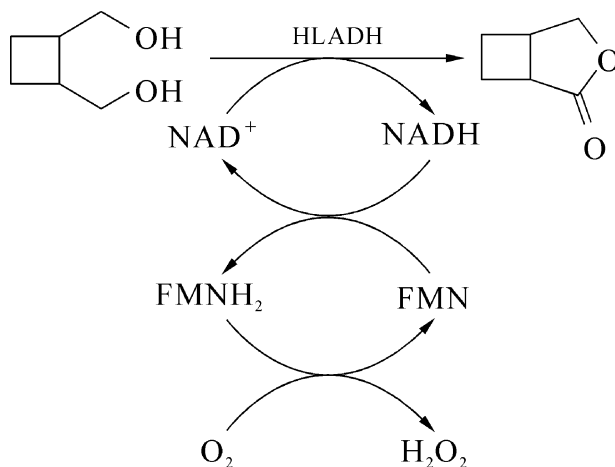
12.4.3.2 氧化金属酶的催化作用

细胞色素 C 是典型的氧化还原金属酶,它存在于从低级到高级所有的动植物中,承担着同样的传递电子功能。细胞色素 P-450 单加氧酶(血红素的一种细胞色素)能催化分子氧对脂肪、芳香烃的羟基化、环氧化、脱烷基、还原脱氢、氧化脱氮(氨基)、氧化脱硫(巯基)等反应。P-450 单加氧酶是目前研究得最深入的含铁酶。这种酶的活性部位是含有可与氧配位的血红素,轴向的第五配体是半胱氨酸的巯基。当 P-450 单加氧酶与氧结合时,硫的电子可转移至配位着氧分子的反键轨道上,使氧得到活化。图 12-16 是它催化烃类羟基化反应的示意图。

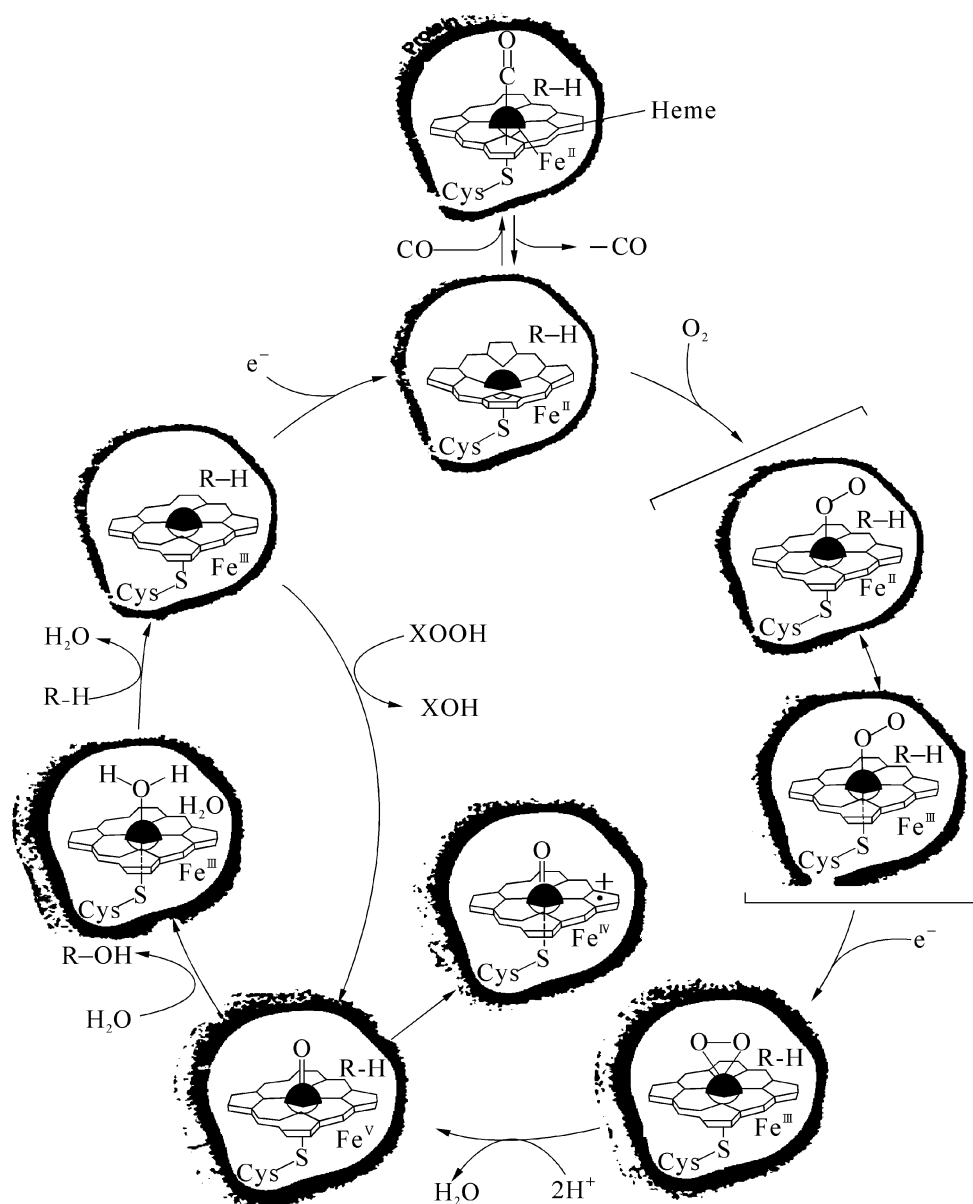
底物分子进入 P-450 单加氧酶的疏水区,使六配位血红素的低自旋 Fe^{3+} 离子变成五配位的高自旋离子,此时 P-450 单加氧酶的氧化还原电位从 -300 mV 升高到 173 mV, Fe^{3+} 更易被还原。被还原成 Fe^{2+} 的酶与分子氧配位形成超氧配合物,接受质子转变成过氧配合物,最后氧化烃类成羟基化合物。从图 12-16 可见反应过程需有辅酶提供电子。



马酞醇脱氢酶与辅酶可催化内消旋二醇不对称氧化,用黄素单核苷酸原位再生辅酶,使底物氧化成羟基醛,接着分子内环化生成半缩醛,最后才氧化成手性内酯^[48]。



HLADH=马酞醇脱氢酶; NAD^+ =氧化型辅酶 I; FMN=黄素单核苷酸; Cys=半胱氨酸; His=组氨酸



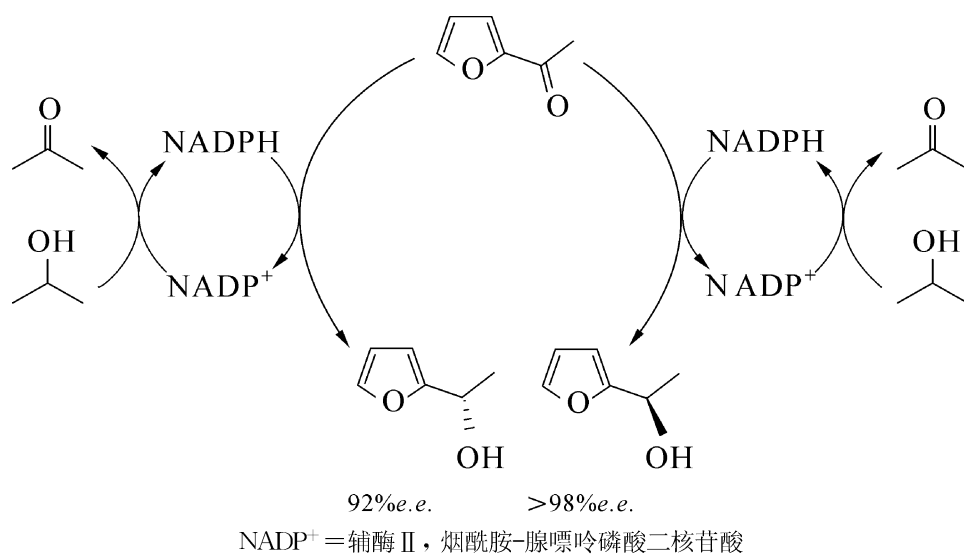
Cys=半胱氨酸; Heme=血红素; Protein=蛋白

图 12-16 P-450 单加氧酶催化烃类羟基化

12.4.3.3 酶催化不对称还原

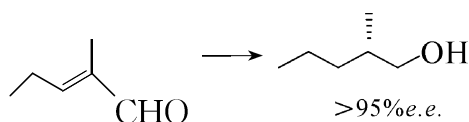
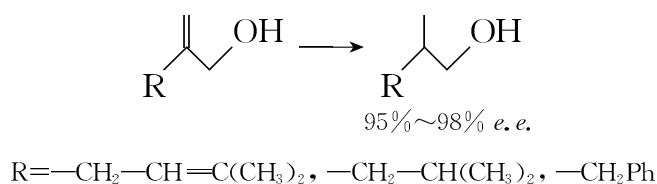
1. 酶催化 C=O 键的不对称还原

在异丙醇存在下,用醇脱氢酶催化甲基呋喃酮还原,可生成相应的手性醇。用从乳酸菌中得到的醇脱氢酶做催化剂,则生成 *R*-醇, >98% *e.e.*。在这个反应中酶将异丙醇羟基上的氢转移到甲基呋喃酮的羰基上而使异丙醇氧化成丙酮^[49]。



2. 酶催化 C=C 键的不对称还原

用面包酵母也成功地实现了含极性基团取代烯烃的不对称催化还原^[50]。



12.4.4 酶催化的特征

12.4.4.1 酶催化的专一性

一种酶只催化一种底物反应,甚至都不容忍底物分子结构的微小变化。例如脲酶只催化尿素水解反应,对尿素的卤代物、烷基取代物都不起作用。这称为绝对专一性。

一种酶只催化底物分子的某一官能团反应,如胰蛋白酶只催化水解精氨酸或赖氨酸等氨基酸的羧基所形成的肽链。酯酶只催化酯水解,酯的其他基团只影响反应速度。为了与绝对专一性区别,将它们称为相对专一性。

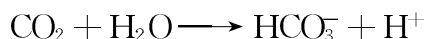
当底物有手性,酶只催化其中一个手性异构体反应。如 L-氨基酸氧化酶只催化 L-氨基酸而不催化 D-氨基酸,这称为手性异构体专一性。

当底物有几何异构时,酶也只催化其中一个异构体反应。如延胡索酸酶只催化延胡索酸(反-丁烯二酸)反应,生成 L-苹果酸,而对顺-丁烯二酸无催化作用。这称为几何异构体专一性。

1964 年 Koshland 提出的诱导契合学说(induced-fit hypothesis)很好地解释了酶催化的专一性。他认为当酶分子与底物分子接近时,酶蛋白受到底物的诱导,其构象发生有利于底物结合的变化,形成互补契合的中间物并在此结构固定的复合体中进行反应。不是任何底物都能与酶形成互补契合中间物的,不能形成的也就不能发生反应,所以酶催化反应的选择性很高。

12.4.4.2 高催化效率

金属酶的催化效率要比多数过渡金属有机配合物高得多。如无催化剂下,CO₂ 的水合速度在 37℃ 时为 7×10^{-4} mol/s。用 $[(\text{NH}_3)_5\text{Co}(\text{OH})]^{2+}$ 催化,提高到 220 mol/s,比无催化剂时提高了 3.1×10^5 倍。而用碳酸酐酶催化则提高到 10^6 mol/s,比配位催化又提高了 4.6×10^3 倍。



酶催化与配位催化反应的本质相同,但在动力学上也有自己的特点。1902 年 Brown 和 1903 年 Henri 分别发现反应底物对酶的饱和现象,即当反应底物的浓度较低时,反应速度随反应底物的浓度增加而提高,符合一级反应动力学规律。反应底物的浓度再提高,变为混合级数反应;继续提高时,反应速度与反应底物的浓度无关,表现为零级反应,说明酶被反应底物饱和。

酶催化的高效率,有众多原因,但主要有以下四条。

1. 酶的定位功能

化学反应速度与反应物浓度成正比。酶催化反应时,底物分子富集到活性中心区,有效浓度大大提高。从实验中发现,活性中心区的底物浓度大约是溶液中的 10^6 倍, Jencks 等的计算也表明,由此可使酶反应速度提高 10^8 倍。

酶与底物互相契合,使底物分子在活性中心上“定向”排布,反应近似在分子内进行,底物进入过渡状态的熵负值减少,即活化能降低。

2. 酶促使底物分子变形

底物分子接近酶中心时,底物分子在酶作用下发生变形,形成互补契合中间物,使底物分子内的某些基团的电子云密度按反应要求增加或减少,使更易发生反应。

3. 酶的共价催化作用(covalent catalysis)

有些酶能与底物形成共价中间物,它很易转变成过渡态,大大地降低了活化能,使底物很容易就越过“能阈”生成产物。

4. 酶的微环境效应

酶的活性中心通常是处在低价电区域。有些酶活性中心凹穴极性较弱,具有疏水的微环境,介电常数较小有利于酶对有机分子底物的作用。

因此,酶催化反应条件也就非常温和,一般都在中性、常温、常压下进行。

12.4.5 化学修饰酶

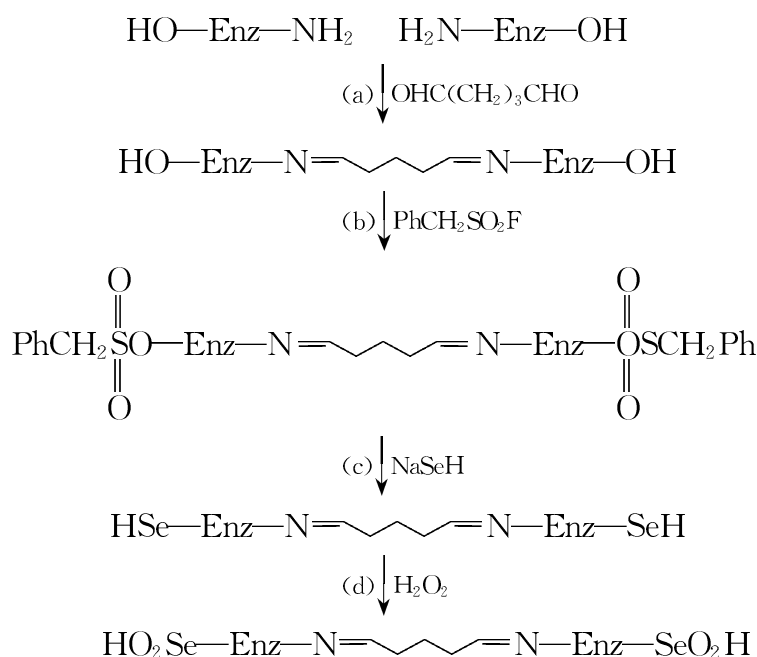
虽然酶催化有许多突出的优点,但也存在两个问题。其一是稳定性差,它们只有在常温、常压、中性的水溶液中才是稳定的。偏离这些条件,甚至使用有机溶剂,酶催化剂也会很快失活。其次,是催化反应的类型少,这都影响到酶催化的应用和发展。近年来,化学家希望用化学方法来修饰酶,试图解决这些问题,这是从事配位催化工作的学者可以做到的。

将酶分子通过吸附、交联、包埋、共价结合等方法,即催化学科中的负载化,是提高酶稳定性的有效方法。

1. 化学交联

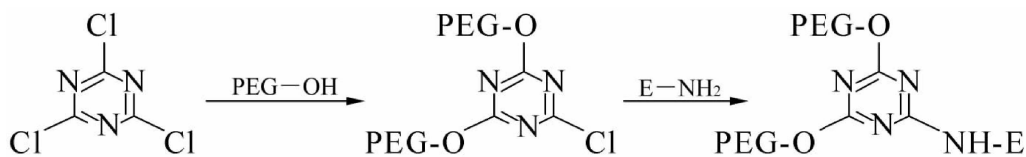
1992年 St. Clair 等用戊二醛与嗜热芽孢菌蛋白酶分子中的氨基缩合,使两分子酶交联,得到交联酶晶体(crosslinked enzyme crystal)。交联后的嗜热芽孢菌蛋白酶不仅仍保持较高的酶活性,而且稳定性有明显提高^[51]。

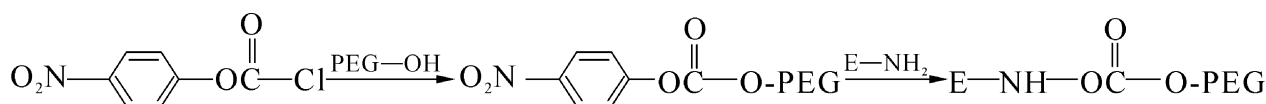
交联酶晶体技术与修饰酶活性中心并用,还可得到新型的半合成酶。它不仅稳定性好而且可改变催化性能,故将它称为化学突变酶(chemically tailored enzyme)。如枯草杆菌蛋白酶用戊二醛交联,再用硒修饰活性中心,就可得到过氧化酶,它在有机溶剂中也相当稳定^[52]。



用交联青霉素酰化酶晶体,催化头孢菌素 G 水解生成 7-氨基去乙酰氧基头孢烷酸,已实现了工业化,催化剂可重复使用^[53]。

2. 表面活性剂修饰酶





将非离子型表面活性剂聚氧乙烯醚接上能与蛋白质上某种官能团反应的活性基团,如三聚氯氰、氯甲酸-*p*-硝基苯酯等。利用这些活性基团再与酶反应而连接上去,就得表面活性剂化学修饰酶。

用聚氧乙烯醚表面活性剂修饰的酶不仅稳定性提高了,而且增加了在有机溶剂中的溶解度,催化活性不变。如用聚氧乙烯十二烷基醚修饰的过氧化氢酶在有机溶剂中溶解度高。在 1, 1, 2-三氯乙烷中,酶活性是天然酶的 200 倍;在水溶液中也是天然酶的 15~20 倍^[54]。

3. 小分子修饰酶

蛋白质表面的各种氨基酸易被水解,影响酶的稳定性。用一些小分子对它进行化学修饰可提高酶的稳定性。如用氨基葡萄糖或邻苯二甲酸酐对辣根过氧化氢酶进行化学修饰,提高了热稳定性而酶活性仅下降 5% 左右。环糊精转糖基酶经丁二酸酐修饰后,催化环化、偶合、水解等反应的活性降低,而催化歧化反应的活性却提高了 30%^[55]。

4. 半合成酶

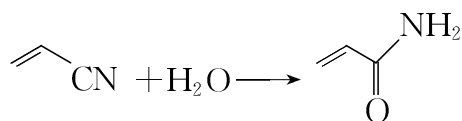
许多天然酶中都含有辅因子,但种类有限,催化功能也受局限。人们可以按需要设计、合成一些辅因子并将它引入已知的蛋白或天然酶中就可制造出具有某种催化性能的新酶。如将 $\text{Cu}(\text{Phen})^{2+}$ 引入脂肪细胞脂质键合蛋白(adipocyte lipid binding protein, ALBP),生成共价键键合的半合成酶(ALBP-Phen- Cu^{2+})。它催化多肽、芳香酰胺水解的活性很高。Hayashi 等用修饰后的卟啉置换天然肌红蛋白中的铁卟啉辅因子,得到的肌红蛋白半合成酶,它催化对邻、对-苯二酚、邻-甲氧基苯酚的氧化活性提高了 14~32 倍^[56]。

12.4.6 酶催化工业

经过严格选择的天然酶、固定化酶、化学修饰酶,甚至全细胞有足够的稳定性,为工业应用提供了条件。20 世纪 70 年代中期,酶催化已在工业上得到应用,特别在合成有生物活性的物质方面,但这个工业还很年轻。

1. 清洁的丙烯酰胺合成路线

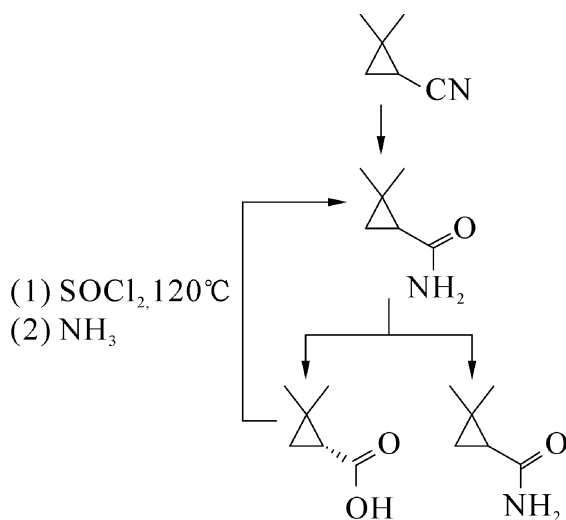
丙烯酰胺是重要的聚合单体,过去用雷内铜在 100℃ 下催化丙烯腈水解法生产,产生大量含重金属废水。Nitto Chemical Industries 用固定化红球菌 sp. N-774 在 10℃ 下催化丙烯腈水解,避免了含重金属水污染问题。该公司已建成 1.5 万吨/年装置^[57]。



2. 合成 S-2,2-二甲基环丙酰胺

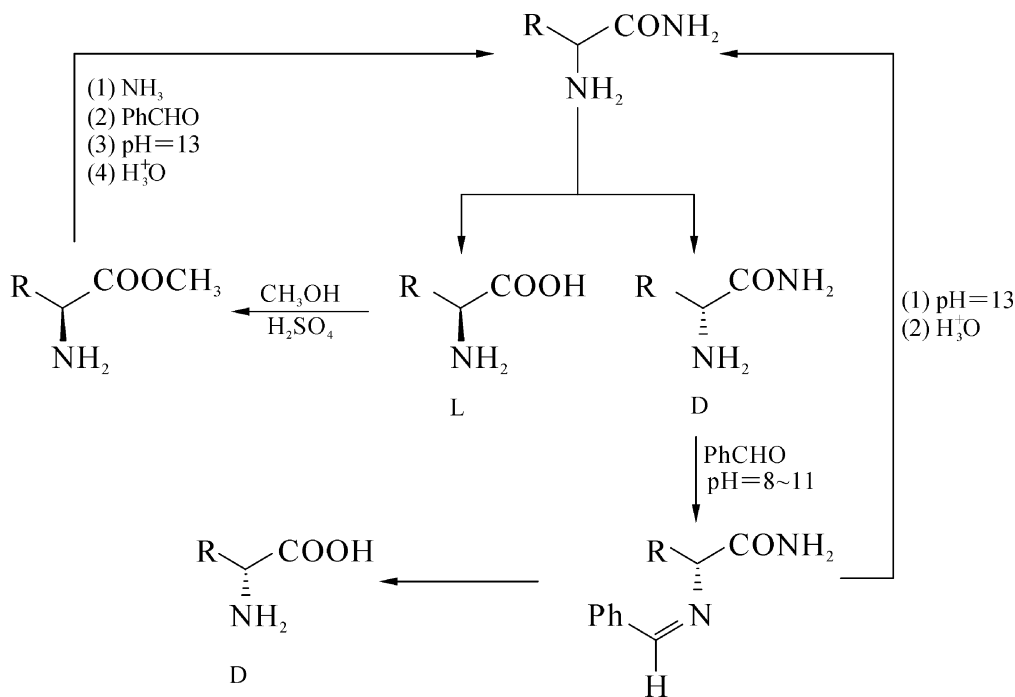
S-2,2-二甲基环丙酰胺是合成酶抑制药——Cilastatin 的中间体。Lonza 公司开发了

用氰水解酶和酰胺酶从 2,2-二甲基环丙基腈出发,经过二步催化反应而得到该化合物^[58]。



3. 用酰胺酶催化生产对映体纯的氨基酸

通过有机合成很容易得到外消旋氨基酰胺,它再用氨基肽酶催化水解就得到光学纯的氨基酸,这是工业上已广泛采用的方法^[59]。



12.4.7 超临界流体中的酶催化反应

在 sc-CO_2 中进行的酶催化反应主要有:酯化、酯交换、水解、氧化等反应。总的说来,酶在 sc-CO_2 中是稳定的。Dumont 等证明,固定化脂肪酶在 50°C 和 15 MPa 的 sc-CO_2 中

5 天仍保留 96% 的初始活性,且在 0~15 MPa 范围内多次升降压,活性不变^[60]。但提高温度,酶的稳定性下降。如脂肪酶在 40℃、13 MPa 的 sc-CO₂ 中放 6 天,酶活性损失 10%;若升高到 60℃,活性损失 20%^[61]。

通常,酶催化反应在水相中进行。但是,现在已发现许多酶也可在含微量水的有机溶剂中实施有效的催化反应,不过,酶的含水量与底物和载体有关。Dumont 等发现 sc-CO₂ 的湿度从 0 增加到 0.25%,转化率提高,继续增加湿度,酶的活性将不可逆地降低^[62]。

酶以固体颗粒悬浮在非水体系中,反应受扩散控制,在超临界流体中反应更有利。表 12-25 列出了 sc-CO₂ 中酶催化反应的一些实例。

表 12-25 sc-CO₂ 中酶催化反应

反应类型	底 物	酶
氧化	甲酚,对-氯苯酚	多元酚氧化酶
酯化	油酸/乙醇	脂肪酶
酯化	甲基丙烯酸甲酯/2-乙氧基乙醇	脂肪酶
酯化	外消旋异布罗酚/丙醇	脂肪酶
酯化	香茅醇/油酸	脂肪酶
酯交换	三油酸甘油酯	固定化脂肪酶
酯交换	三油酸甘油酯/硬脂酸	脂肪酶
水解	磷酸二钠对硝基苯酯	碱性磷酸酶

参考文献

- [1] Horváth I T, Kiss G, Cook R A, et al. J Am Chem Soc, 1998,120:3133.
- [2] Horváth I T, Ra'bai J. Science, 1994,266:72.
- [3] Arhancet J P, Davis M E, Merola J S, et al. Nature, 1989,339:454.
- [4] Hartley F R, Ugo R, James B R. Supported metal complexes, New York: Eds. Reidel, 1985.
- [5] Shuttleworth S J, Allin S M, Sharma P K. Synthesis, 1997:1217.
- [6] Fan Q H, Ren C Y, Yeung C H, et al. J Am Chem Soc, 1999,121:7407.
- [7] Hurley F H. US 2446331 [P]. 1948.
- [8] Hurley F H, Wier T P. J Electrochem Soc, 1951,98:203.
- [9] Pernak J, Czepukowicz A, Pozniak R. Ind Eng Chem Res, 2001:2379.
- [10] Fannin A A, Floreani D A, King L A, et al. J Phys Chem, 1984,88:2614.

- [11] Suarez P A Z, Dullius J E L, Einloft S, et al. *Inorg Chem Acta*, 1997,255:207.
- [12] Blanchard L A, Brennecke J F. *Ind Eng Chem Res*, 2001,40:287.
- [13] Chauvin Y, Gilbert B, Guibard I. *J Chem Soc Chem Commun*, 1990:1715.
- [14] Seddon K R. *J Chem Tech Biotechnol*, 1997,68:351.
- [15] Hussey C L. *Adv Molt Salt Chem*, 1983,5:185.
- [16] Chauvin Y, Mussmann L, Olivier H. *Angew Chem*, 1995,107:2941.
- [17] Alca'ntara R, Canoira L, Joao P G, et al. *Appl Catal: A*, 2000,203:259.
- [18] Sun H, Harms K, Sundermeyer J. *J Am Chem Soc*, 2004,126:9550.
- [19] Sellin M F, Webb P B, Cole-Hamilton D J. *Chem Commun*, 2001:781.
- [20] Einloft S, Dietrich F K, de Souza R F, et al. *Polyhedron*, 1996,19:3257.
- [21] Chauvin Y, Einloft S, Olivier H. *Ind Eng Chem Res*, 1995,34:1149.
- [22] Ligabue R A, de Souza R F, Dupont J. *J Mol Catal A Chem*, 2001,169:11.
- [23] Aizpiri A G, Rey A, Davila J, et al. *J Phys Chem*, 1991,95:3351.
- [24] Howdle S M, Healy M A, Poliakott M. *J Am Chem Soc*, 1990,112:4804.
- [25] Jessop P G, Ikariya T, Noyori R. *Nature*, 1994,368:231.
- [26] Jessop P G, Ikariya T, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1996,118:344.
- [27] Reetz M T, Könen W, Strack T. *Chimia* 1993,47:493.
- [28] Lu X B, Feng X J, He R, *Applied Catal A: General*, 2002,234:25.
- [29] 冯秀娟. 大连:大连理工大学博士论文. 2004.
- [30] Dooley K M, Knopf F C. *Ind Eng Chem Res*, 1987,26:1910.
- [31] Fan L, Nakayama Y, Fujimoto K. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1997:1179.
- [32] Wu X W, Oshima Y, Koda S. *Chem Lett*, 1997:1045.
- [33] Jessop P G. *Top Catal*, 1998,5:95.
- [34] Kreher U, Schebesta S, Walther D Z. *Anorg Allg Chem*, 1998,624:602.
- [35] Zhu J, Robertson A, Tsang S C. *Chem Commun*, 2002:2044.
- [36] Modell M. US 4338199[P]. 1982.
- [37] Yang G, Aydin A. *Ind Eng. Chem Res*, 1997,36:4581.
- [38] Kainz S, Koch D, Baumann W, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997,36:1628.
- [39] Mistele C D, DeSimone J M, Thorp H H. *J Macromol Sci, Pure Appl Chem*, 1996, A33:953.
- [40] Grubbs R H. *J Macromol Sci, Pure Appl Chem* 1994, A31:1829.
- [41] Fürstner A, Koch D, Langemann K, Leitner W, Six C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997,36:2466.
- [42] DeSimone J M, Guan Z, Elsbernd C S. *Science*, 1992,257,945.
- [43] 吴赛玉. 简明生物化学. 合肥:中国科技大学出版社,1999.
- [44] 钱延龙. 陈新滋. 金属有机化学与催化. 北京:化学工业出版社,1997.

- [45] Silverman R B. The Organic Chemistry of Enzyme-Catalyzed Reaction. A Harccourt Science and Technology Company, 2000.
- [46] Drauz K, Kottenham M, Makryaleas K, et al. Angew Chem, 1991,103:704.
- [47] Delink D L, Margolin A L. Tetrahedron Lett, 1990,31:3093.
- [48] Jakovac I J, Goodbrand H B, Lok K P, et al. J Am Chem Soc, 1982,104:4659.
- [49] Dodds D R, Jones J B. J Am Chem Soc, 1988,110:577.
- [50] Ferraboschi P, Casati S, Santaniello E. Tetrahedron Asymmetry, 1994,5:19.
- [51] St. Clair N L, Navia M A. J Am Chem Soc, 1992,114:7314.
- [52] Wang Y F, Yakovlevsky K, Zhang B, et al. J Org Chem, 1997,62:3488.
- [53] Timpson M B, Wasserrhal P S. Specialty Chemicals, 1998,18:248.
- [54] Jene Q, Pearson J C, Lowe C R. Enzyme Microb Technol, 1997,20:69.
- [55] Alcade M, Plou F J, Martin M T. J Biotechnol, 2001,86:71.
- [56] Hayashi T, Hitomi Y, Ando T, et al. J Am Chem Soc, 1999,121:7747.
- [57] Asano Y, Yasuda T, Tani Y, et al. Agric Biol Chem, 1982,46:1183.
- [58] Birch O M, Brass J M, Kiener A, et al. Chem Today, 1995:9.
- [59] Drauz K, Waldmann H. Enzyme Catalysis in Organic Synthesis. VCH, 1995: 379 – 384.
- [60] Dumont T, Barth D, Corbier C, et al. Biotech Bioeng, 1992,40:329.
- [61] Msrty A, Chulalaksananukul W, Willemot R M, et al. Biotech Bioeng, 1992, 39:273.
- [62] Dumont T, Barth D, Perrut M. J Supercrit Fluids, 1993,6:85.

习题

1. 对 12.1 节的均相催化复相化有何评价? 最欣赏哪种方法,为什么?
2. 试评价离子液体、sc-CO₂ 作为配位催化溶剂的优缺点,下列配位催化反应,你应选择哪一种,为什么?
 - (1) 用分子氢对碳-碳、碳-氧双键加氢;
 - (2) 用分子氧对碳-碳双键环氧化;
 - (3) 用 CO/H₂ 对烯烃氢甲酰化;
 - (4) 乙烯齐聚反应。
3. 试评论哪些超临界流体的性质是对完成配位催化反应有利的,为什么?
4. 除 12.4 节介绍的,对酶进行化学修饰方法外,还对酶在作为配位催化剂方面有什么不满意的,对此有什么打算?

缩写字表

Ac: acetyl, 乙酰基
 acac: acetylacetonate anion, 乙酰丙酮基
 Ar: aryl, 芳基
 BINAP: 2, 2'-bis(diphenylphosphino)-1, 1'-binaphthalene, 2, 2'-二苯膦基-1, 1'-联二萘
 bpy: 2, 2'-联吡啶
 Bn: benzyl, 苄基
 BOC: tert-butoxy carbonyl, 叔丁氧羰基
 Bu: butyl, 丁基
 Bz: benzoyl, 苯甲酰基
 cat: catalyst, 催化剂
 Cbz: benzyloxy-carbonyl, 苄氧羰基
 CHP: cumene hydroperoxide, 过氧化氢异丙苯
 COD: cycloocta-1, 5-diene, 1, 5-环辛二烯
 COT: cyclooctatetraene, 环辛四烯
 Cp: cyclopentadienyl, 环戊二烯基
 Cy: cyclohexyl, 环己基
 dba: $\text{PhCH}=\text{CHCOCH}=\text{CHPh}$, 二苯乙烯基酮
 DCM: dicyclohexyl methanol, 二环己基甲醇
 DET: diethyl tartrate, 酒石酸二乙酯
 DIPT: diisopropyl tartrate, 酒石酸二异丙酯
 DMF: *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-二甲基甲酰胺

Dmp: 1, 3-bis(*p*-methoxyphenyl) 1, 3-二-(4-甲氧基)苯基
 Dmpe: 1, 2-bis(dimethylphosphino)ethane, 1, 2-二-(二甲基膦)乙烷
 Dmpf: 1, 1'-bis(dimethyl)ferrocene, 1, 1'-二-(二甲基)二茂铁
 DMSO: dimethyl sulfoxide, 二甲基亚砷
 Dpen: 1, 2-bis(diphenylphosphino)ethene, 1, 2-二-(二苯膦基)乙烯
 Dppe: 1, 2-bis(diphenylphosphino)ethane, 1, 2-二-(二苯膦基)乙烷
 Dppf: 1, 1'-bis(diphenyl phosphino)ferrocene, 1, 1'-二-(二苯膦基)二茂铁
 Dppp: 1, 3-bis(diphenylphosphino)propane, 1, 3-二-(二苯膦基)丙烷
e. e.: enantiomeric excess, 对映体过量
 EAN: effective atom number, 有效原子序数
 EP: ethyl piperidine, 乙基哌啶
 equiv: 当量
 Et: ethyl, 乙基
 Hex: hexyl, 己基
 Fc: ferrocenyl, 二茂铁基
 hfa: 1, 1, 1, 6, 6, 6-hexafluoroacetate anion, 1, 1, 1, 6, 6, 6-六氟-2, 4-戊二酮基
 im: imidazole, 咪唑
 Ind: indene, 茚

L: ligand, 配体

LTMP: lithium 2,2,6,6 - tertmethyl
piperidine, 2,2,6,6 - 四甲基哌啶锂

M: central metal, 中心金属

Me: methyl, 甲基

Mes: mesityl, 2,4,6 - 三甲苯基

nbd: norbornadiene, 降冰片二烯

OAc: acetate anion, 乙酸根

Pc: phthalocyanine, 酞菁

Ph: phenyl, 苯基

Pr: propyl, 丙基

py: pyridine, 吡啶

R: alkyl or aryl, 烃基

S: solvent, 溶剂

sq. pl: Square Planar, 平面四边形

sq. pyr: Square pyramidal, 四方锥

SCF: supercritical fluid, 超临界流体

sc - CO₂: supercritical carbon dioxide, 超临

界二氧化碳

TBHP: *tert* - butyl hydroperoxide, 过氧化
氢叔丁醇

TBDPS: *tert*-butyldiphenylsilyl, 叔丁基二
苯基硅基

Tf: trifluoromethanesulfonyl, 三氟甲磺酰基

Thd: 2, 2, 6, 6 - tertmethylheptan 3,
5 - dione, 2, 2, 6, 6 - 四甲基 - 3, 5 - 庚
二酮

THF: tetrahydrofuran, 四氢呋喃

Tmp: trimethyl phosphine, 三甲基磷

TMS: trimethylsilyl, 三甲硅基

Tol: tolyl, 甲苯基

TPPTS: trisulfonated triphenylphosphine
三苯基磷-三-间磺酸钠

Tr: triphenylmethyl, 三苯甲基

TRHP: triphenylmethane hydroper-oxide,
过氧化氢三苯甲烷