

金属有机化学基础

第14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



X = I, Br, Cl, OTf...

M = Pd, Ni, Fe, Rh...

M' = Mg (Kumada)

B (Suzuki)

Sn (Stille)

Zn (Negishi)

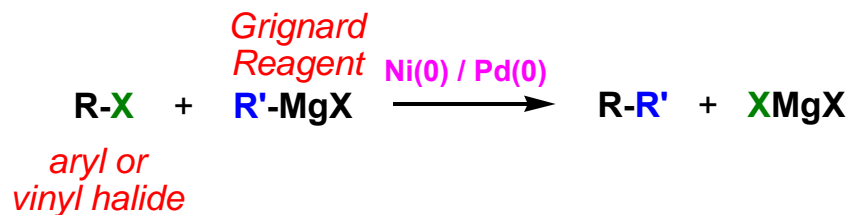
...

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。

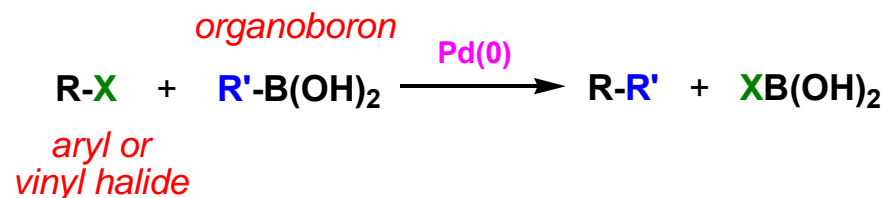
零价钯或镍催化的卤代烃与非过渡金属有机化合物的交叉偶联反应：

- Kumada反应
- Suzuki反应
- Stille反应
- Negishi反应
- Heck反应
- Sonogashira反应

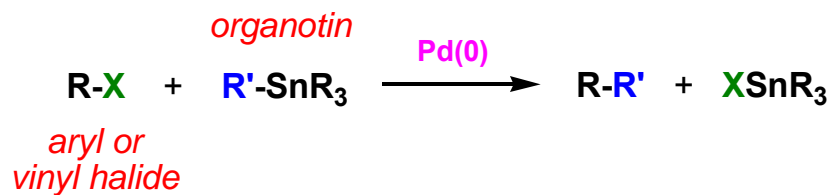
Kumada偶联反应:



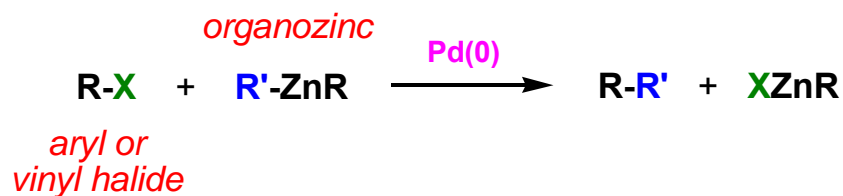
Suzuki偶联反应:



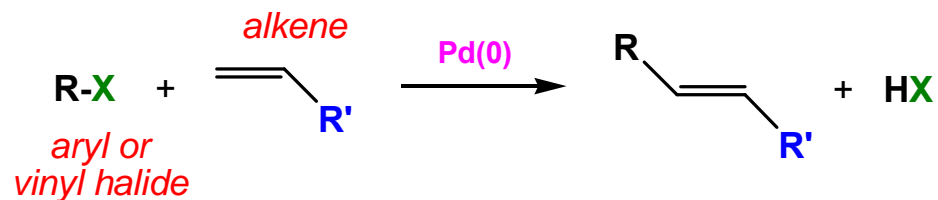
Stille偶联反应:



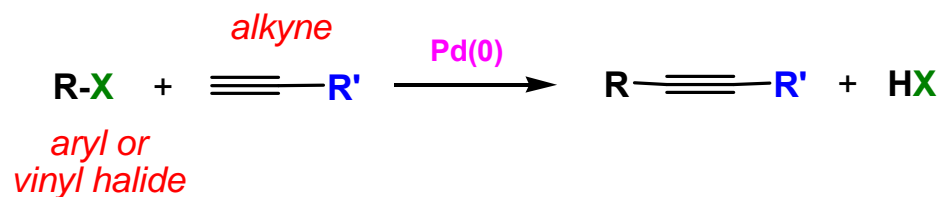
Negishi偶联反应:



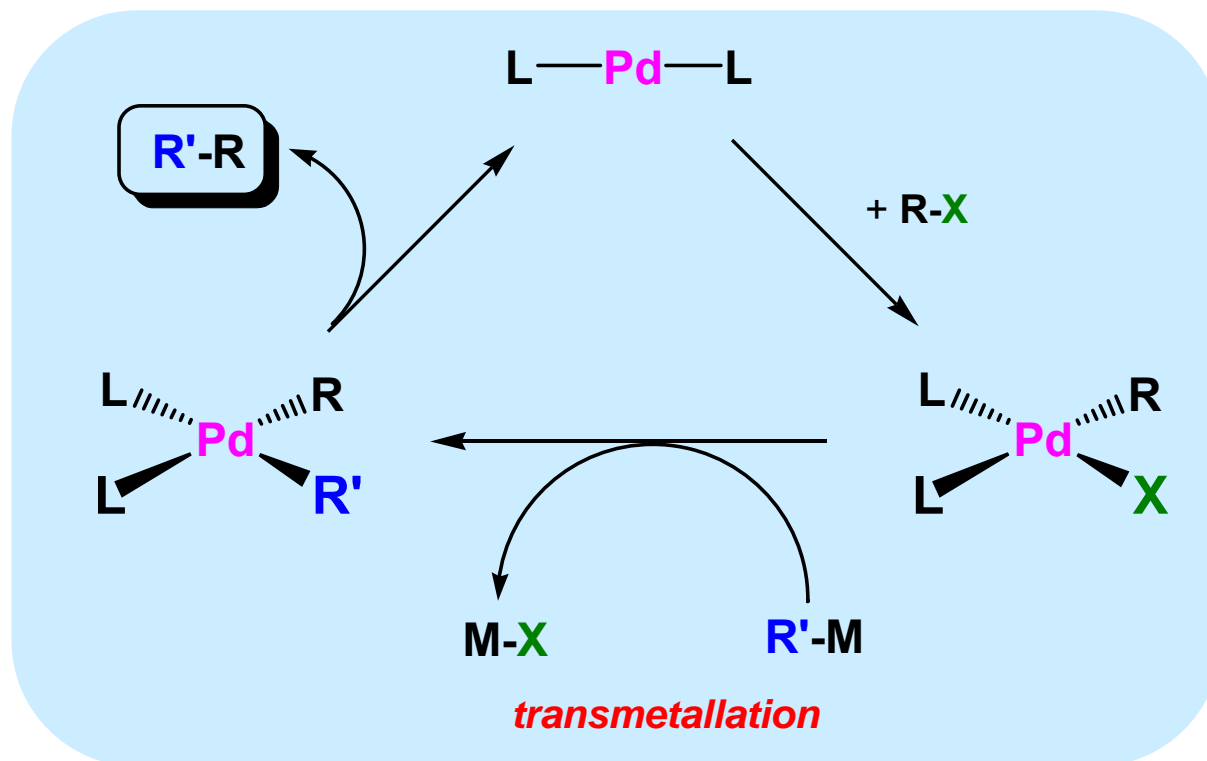
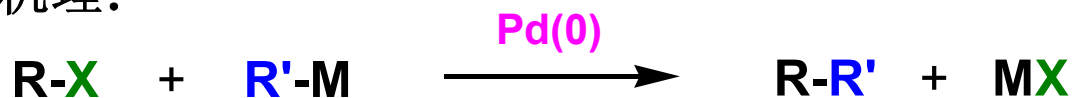
Heck偶联反应:



Sonogashira偶联反应:



交叉偶联反应的机理：



R-X : 避免发生 $\beta\text{-H}$ 消除, R 限定为不含 $\beta\text{-H}$ 基团: 乙烯基, 烯丙基, 苄基, 全氟卤代烃。

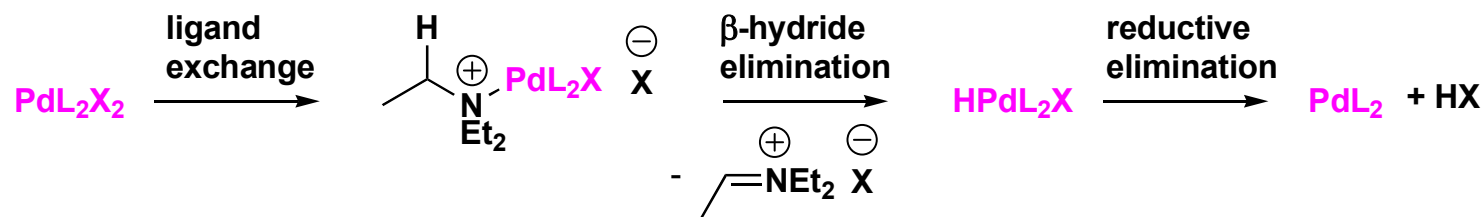
$\text{R}'\text{-M}$: 基于 Mg , Zn , Cu , Sn , Si , Zr , Al , or B 和各种有机基团 (偶联速度大于 $\beta\text{-H}$ 消除的速度)

1. 卤代烃对最初的 Pd(0) 膦配合物氧化加成形成 Pd(II) 物种;
2. 其次发生亲核置换反应 Metathesis (转金属化反应 Transmetalation);
3. 新形成的带有两个有机配体的 Pd(II) 化合物继续发生还原消除重新得到 Pd(0) 催化剂, 可进入下一步催化循环。

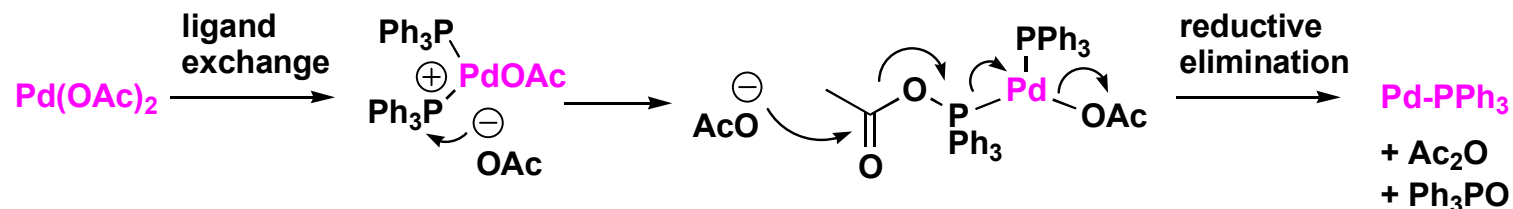
交叉偶联反应的催化剂Pd(0):

可以直接采用Pd(0)配合物, 更常见的是在反应中还原Pd(II)现场生成Pd(0)。

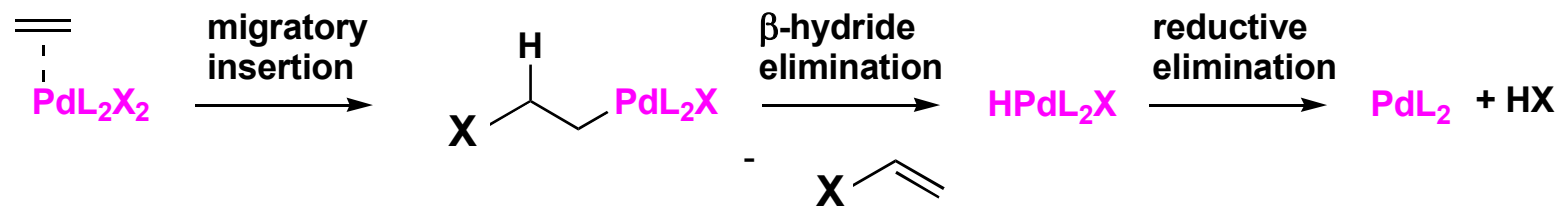
用Et₃N还原:



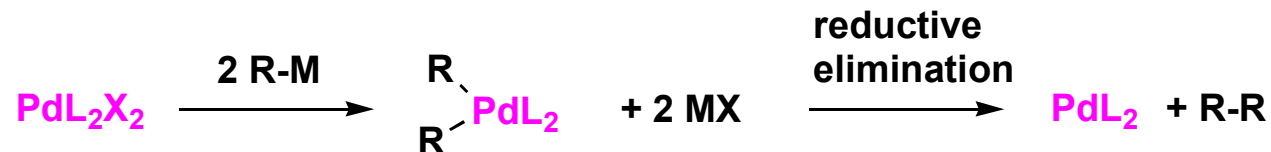
用PPh₃还原:



用乙烯还原:



用金属有机化合物还原:



14.1 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。

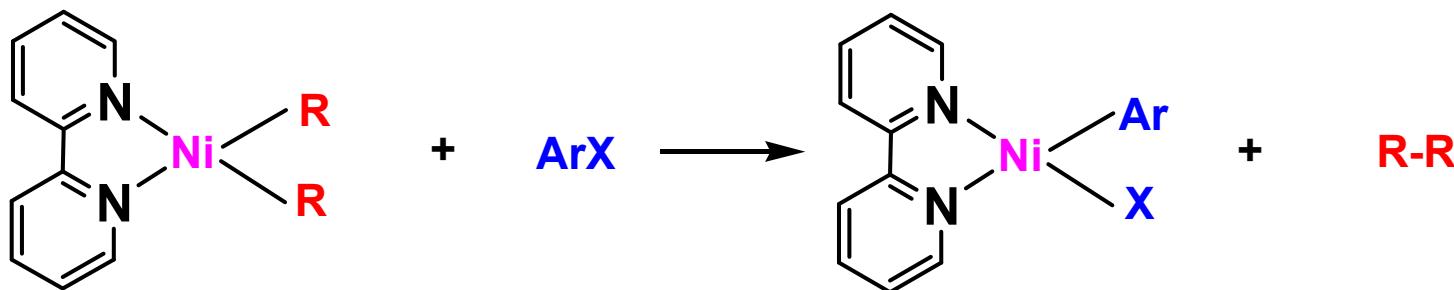
■ 1960年 Chatt和Shaw

Grignard试剂对镍配合物中Ni-X键的烃化反应；

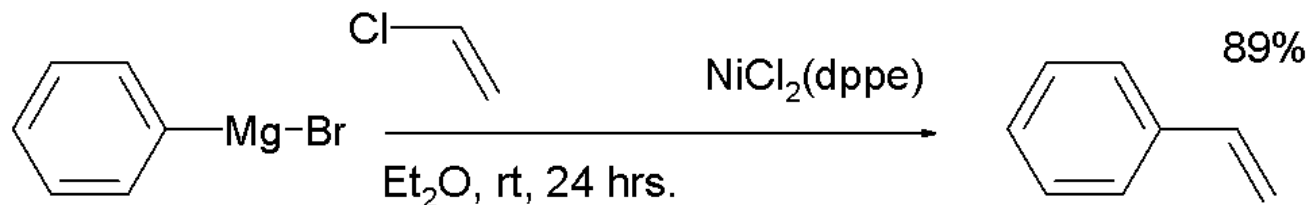


■ 1970年 Uchino, A. Yamamoto

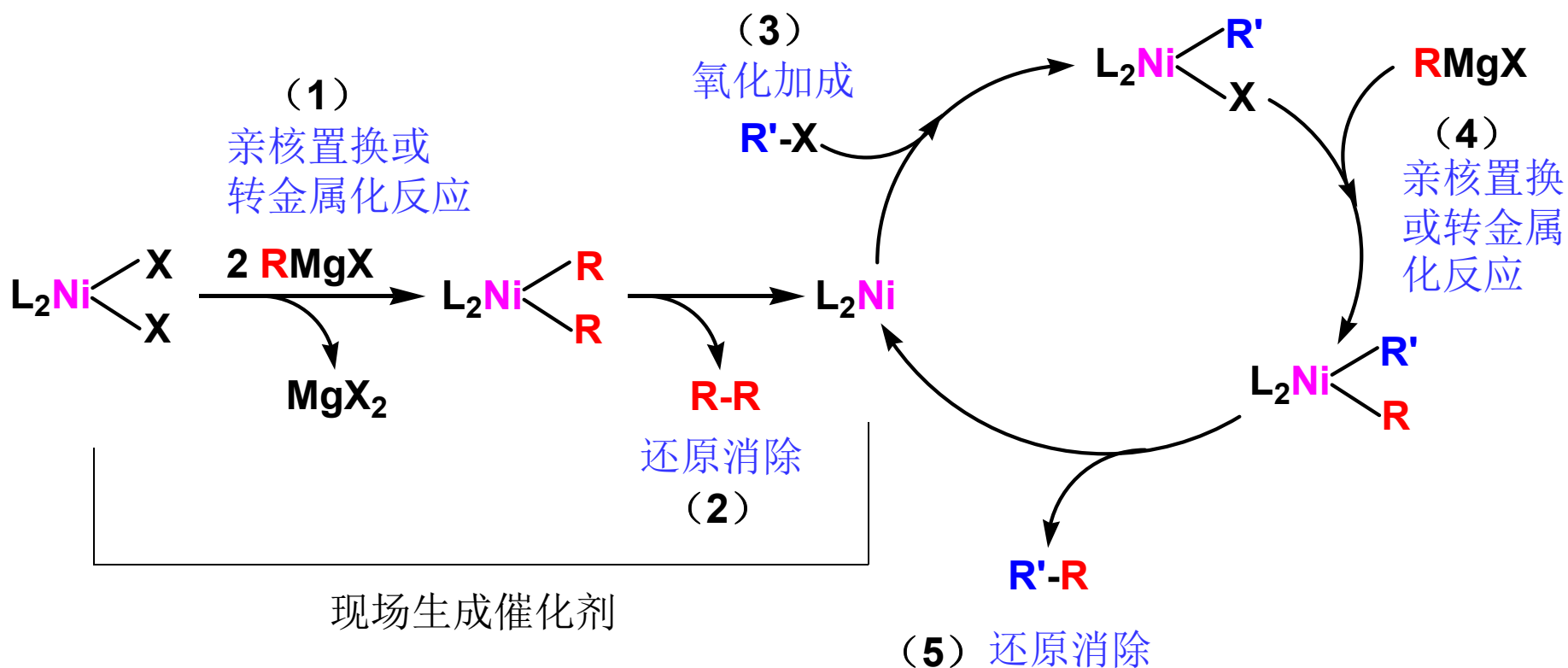
二芳基镍配合物与卤代芳烃Ar-X反应生成新的芳基卤合镍和联二芳烃。



Kumada将这两个化学计量反应组合起来并实现了催化循环。



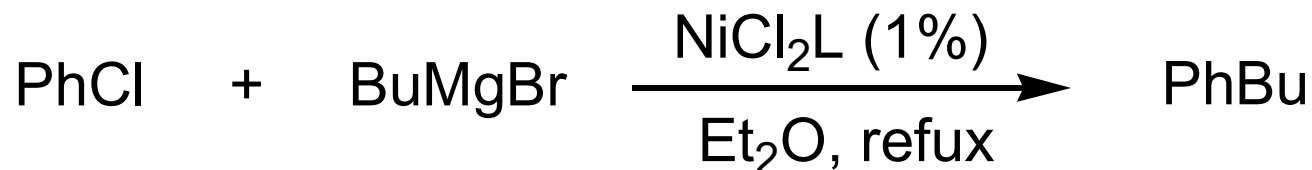
Kumada偶联反应的机理：



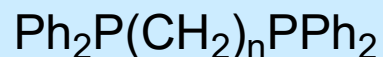
14.1.1 Kumada偶联反应催化剂

Kumada偶联反应的催化剂是零价镍或零价钯的配合物，通常采用由催化剂前体二价镍（钯）的双齿膦配合物现场生成催化剂。

NiCl_2 , PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, or Na_2PdCl_4 等 + 相应膦配体



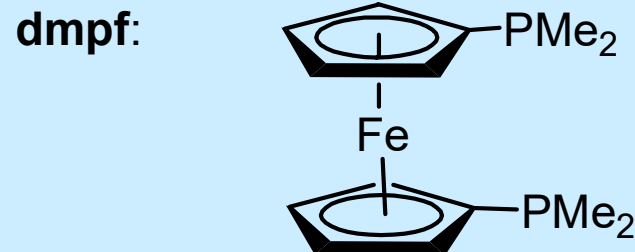
催化活性: $\text{L} = \text{dppp} > \text{dmpf} > \text{dppe} > \text{dmpe} > \text{dppb} > \text{cis-dpen}$



$n = 2$, **dppe**; $n = 3$, **dppp**; $n = 4$, **dppb**

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

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

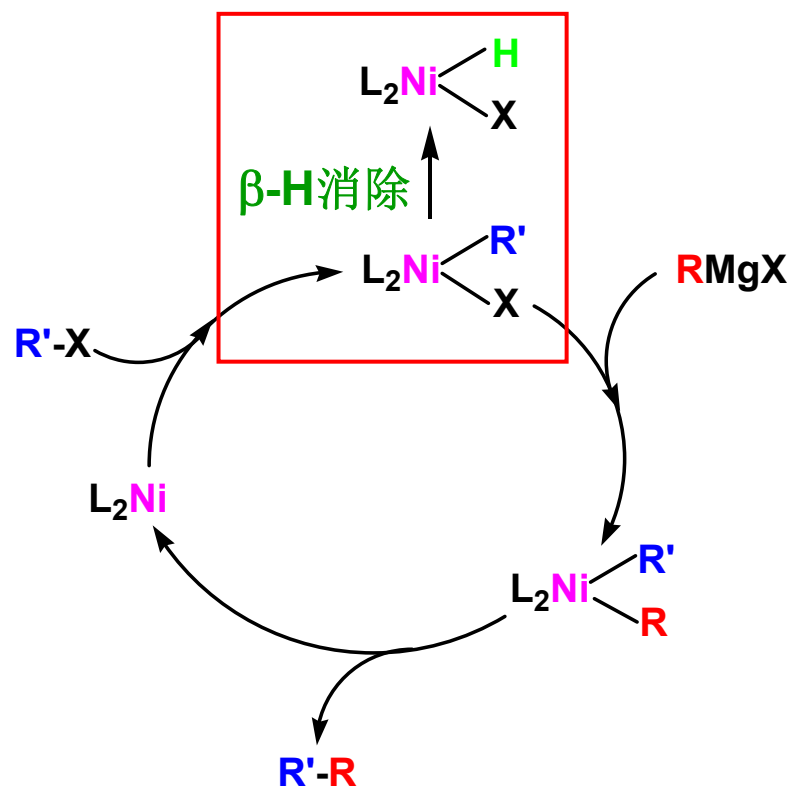


14.1.2 Kumada偶联反应底物

卤代烃 $\text{R}'\text{-X}$: 卤代芳烃
乙烯基卤代烃

- 1) 对常规亲核取代反应惰性;
- 2) R' 不含 $\beta\text{-H}$, 或难以发生 $\beta\text{-H}$ 消除。

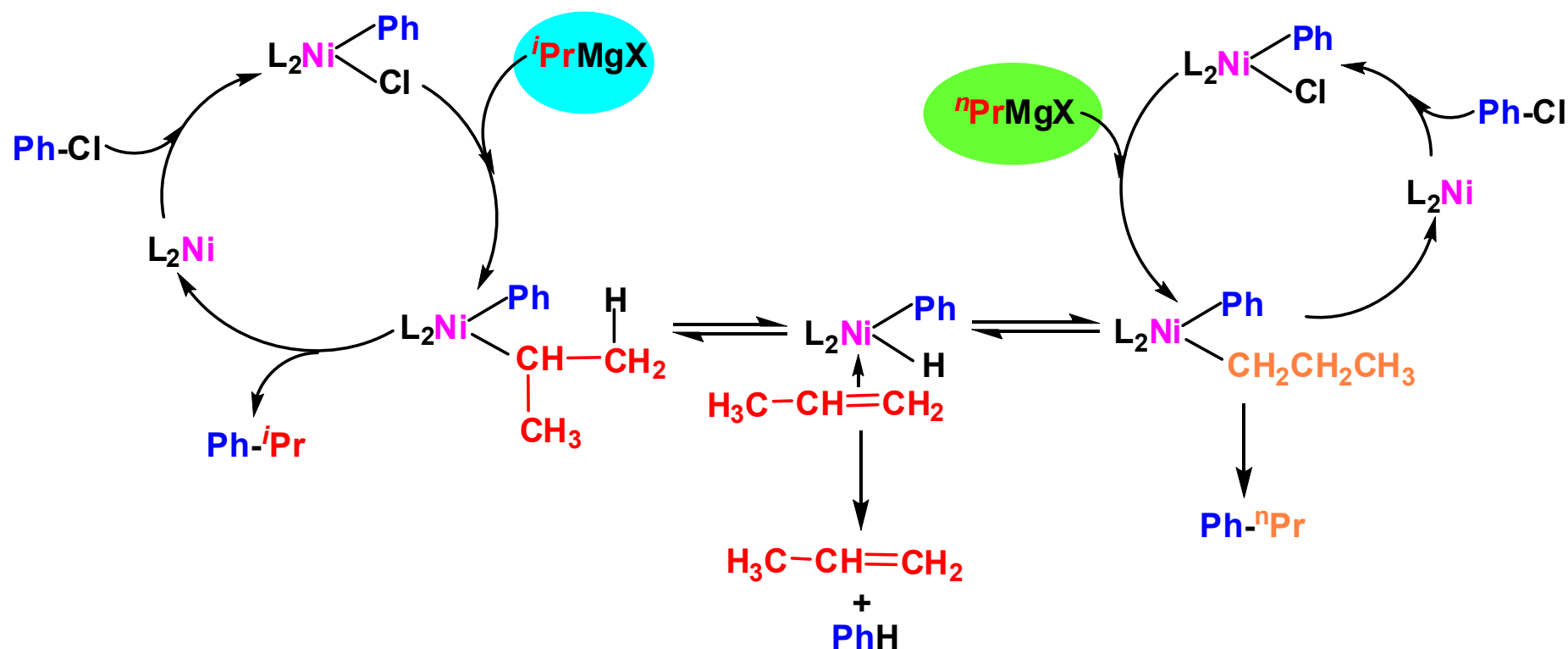
格氏试剂 RMgX : 烷基格氏试剂
芳基格氏试剂



14.1.3 Kumada偶联反应的选择性

1. 化学选择性

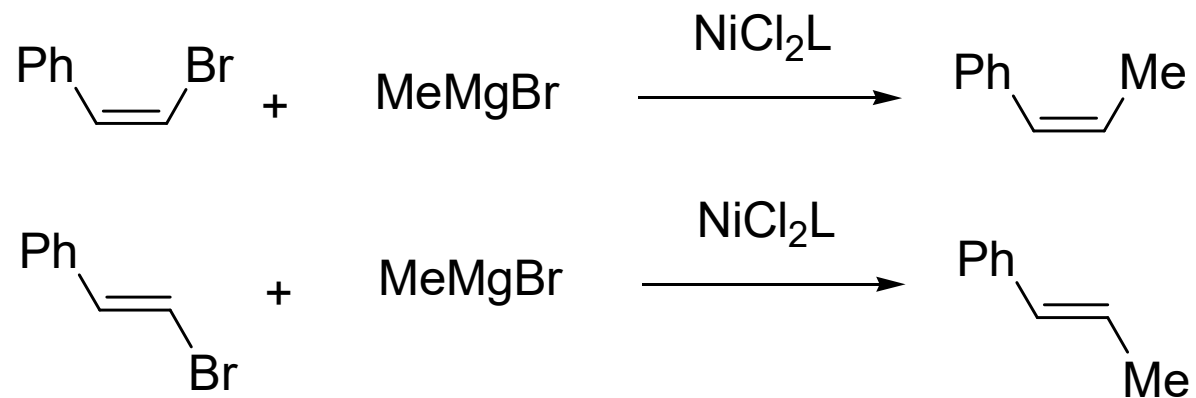
当使用烷基Grignard试剂进行偶联反应时，除了得到正常的偶联产物外，还得到Grignard试剂的烷基异构化的副产物：



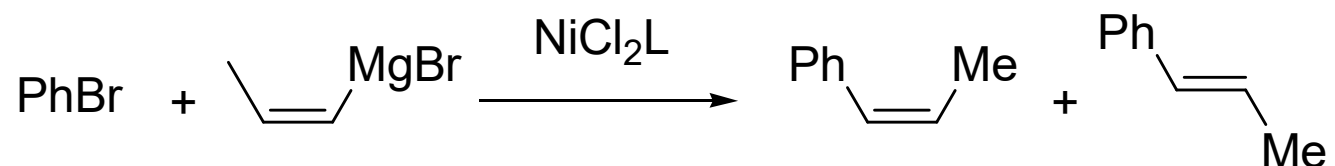
格氏试剂的R基团含有 β -H，导致在催化反应循环中发生 β -H消除产生烯烃，烯烃重新插入时按Markovnikov和反Markovnikov规则进行。

2. 立体选择性

乙烯基卤代烃的构型在**Kumada**偶联反应中保持不变：

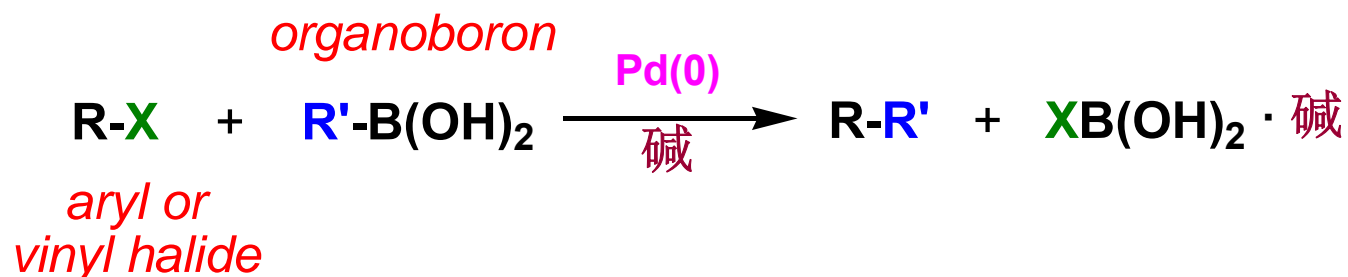


但乙烯基格氏试剂的双键构型在偶联反应中倾向于转变成热力学更稳定的构型：



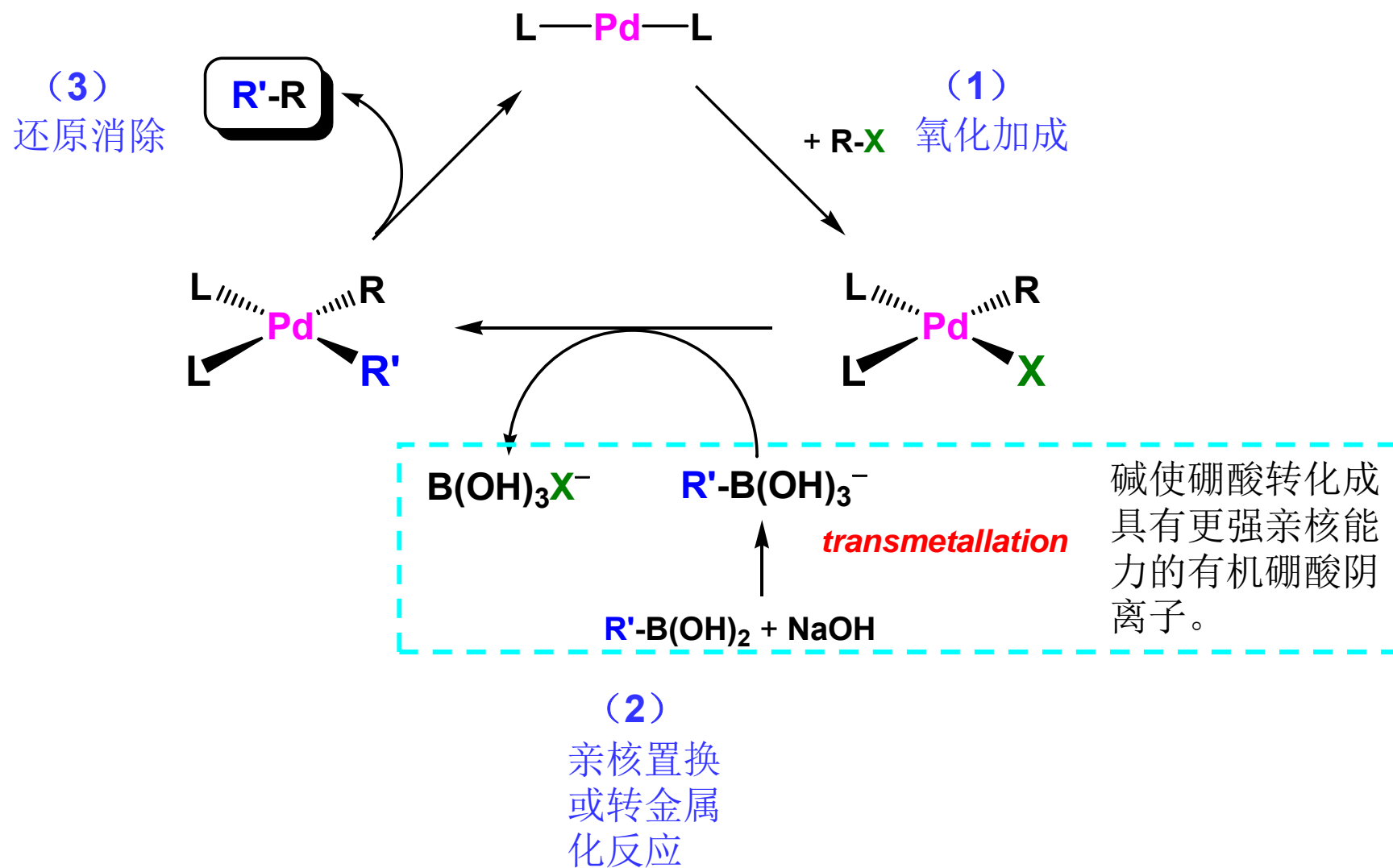
14.2 Suzuki偶联反应

在零价钯配合物催化下，**卤代烃**与**有机硼酸（酯）**的交叉偶联反应，称**Suzuki偶联反应**：



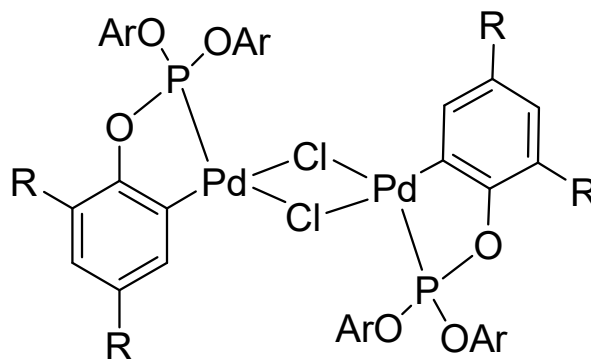
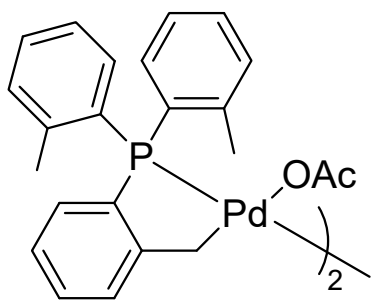
- 有机硼酸稳定、无毒，经济易得；
- 碱的使用是必须的；
- 该反应条件温和、**官能团兼容性好**，如羧基、醛基、酮基、硝基、氰基、氟等在反应中不受影响；
- 有时在水相中也可反应；
- 受空间位阻影响不大、产率高、特别是选择性好；
- 应用广泛，约占目前**Pd**催化交叉偶联反应总数的**1/4**。

Suzuki偶联反应的机理:



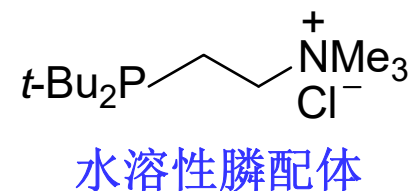
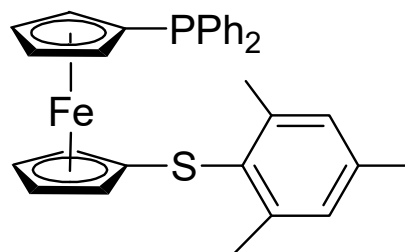
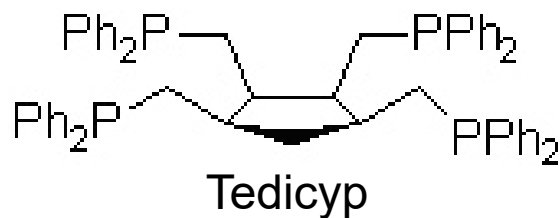
14.2.1 Suzuki偶联反应的催化剂

Suzuki偶联反应的催化剂主要是单齿、多齿磷配体配位的零价钯，如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。实际上更常采用二价钯有机配合物现场生成零价钯。

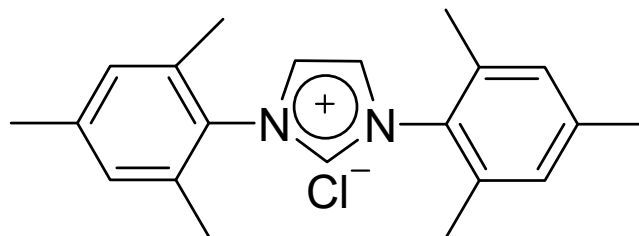


有时没有磷配体也是可以的，如
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ， PdCl_2

磷配体：

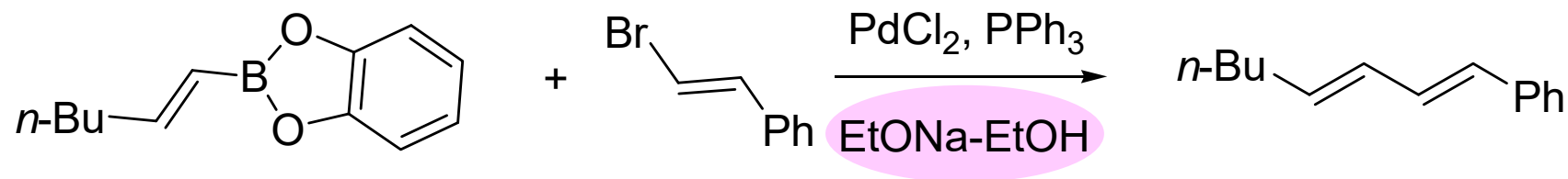


仿磷配体：



14.2.2 碱在Suzuki偶联反应中的作用

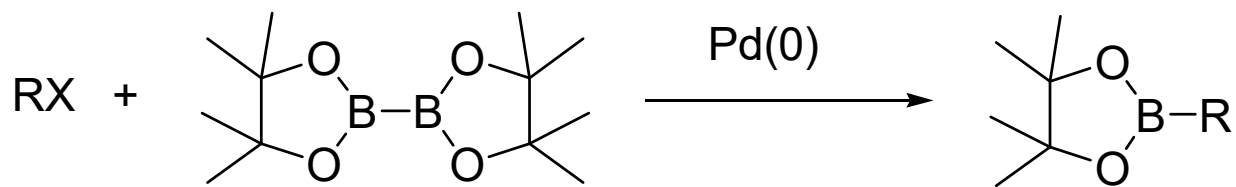
- 通常，不加碱Suzuki偶联反应不能进行。
- 在Suzuki偶联反应中常使用的碱为：
无机碱：碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾，甚至氟化钾、氢氧化钾；
有机碱：胺、醇钠等。



14.2.3 Suzuki偶联反应的底物

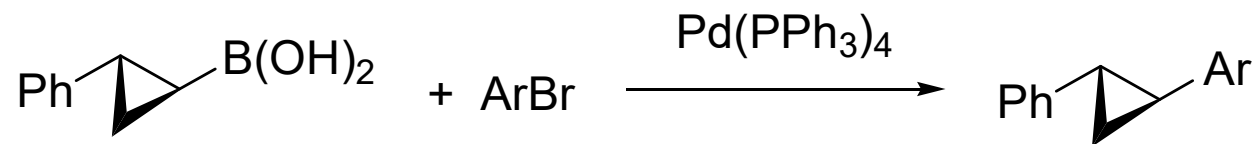
1. 有机硼酸

- Grignard试剂或锂有机化合物对硼酸酯烃基化来制备；
- 烯烃或炔烃的硼氢化而制备；
- Miyaura偶联反应，扩大了有机硼酸酯的种类：

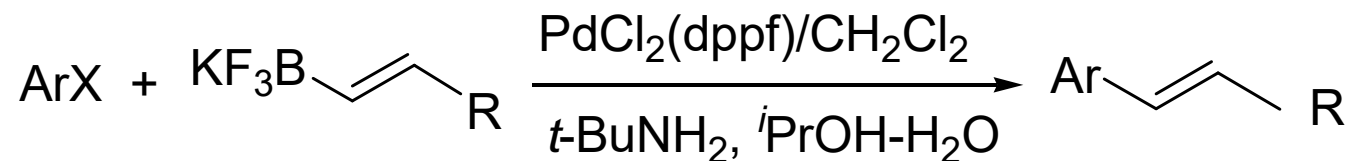


$R = \text{Aryl, Alkenyl, Alkynyl}$
 $X = \text{halogen, OTf}$

烷基硼酸在**Suzuki**偶联反应中的活性较差，但环丙烷基硼酸有足够的活性：

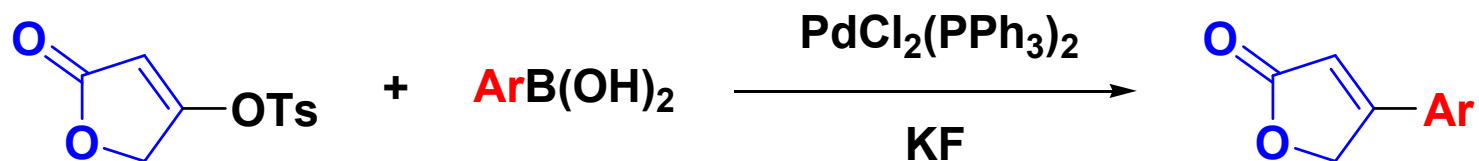
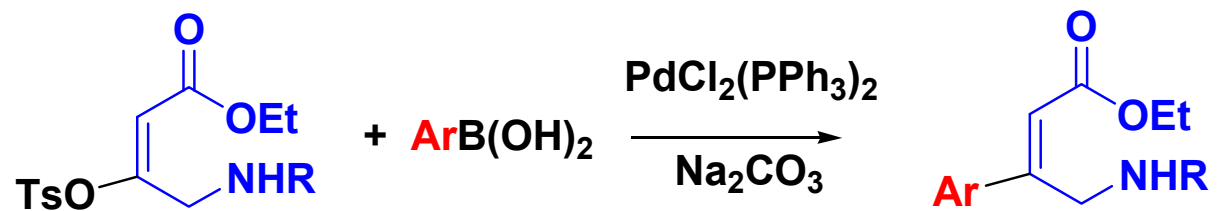
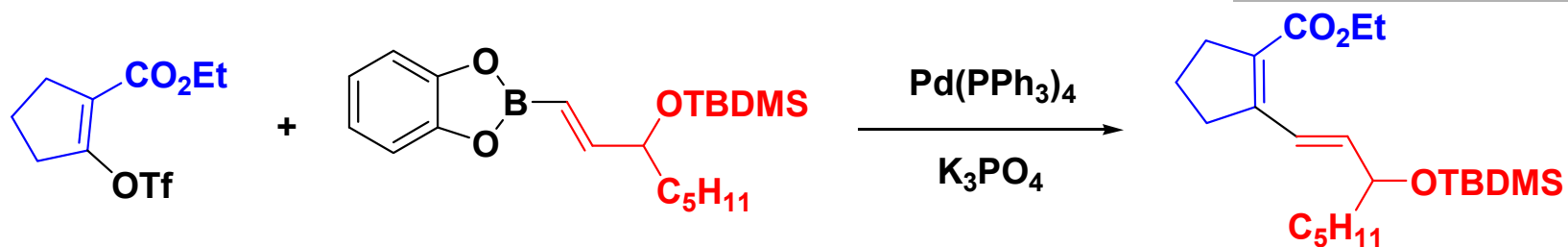


有机碱存在下，钯有机配合物也能催化烯基氟硼酸钾与卤代芳烃的**Suzuki**偶联反应：



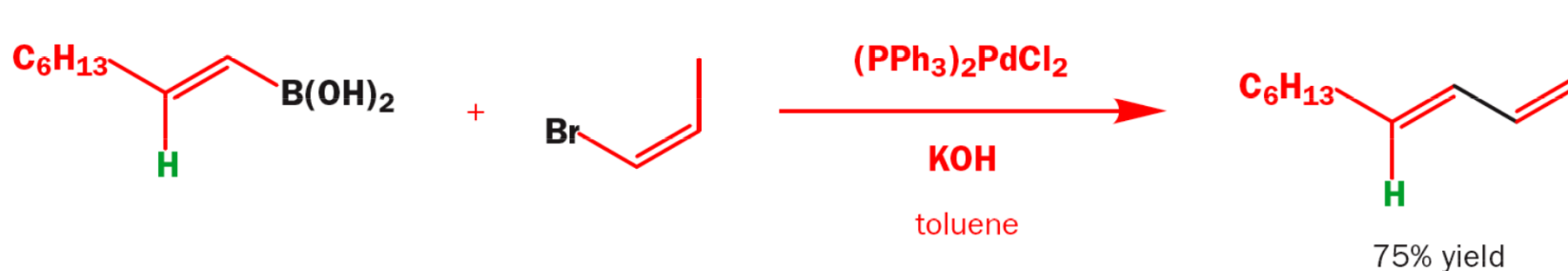
2. 卤代烃与甲磺酸酯

- 溴代芳烃是最早使用的Suzuki偶联反应底物；
- 烯基卤也可有效发生Suzuki偶联反应，但卤代脂肪烃的成功实例很少；
- 卤代芳烃和烯基卤中卤素的活性是 $I > Br > Cl > F$ ；
- 芳基或烯基三氟甲磺酸酯（Triflates），甚至磺酸酯都能与有机硼酸发生Suzuki偶联反应。



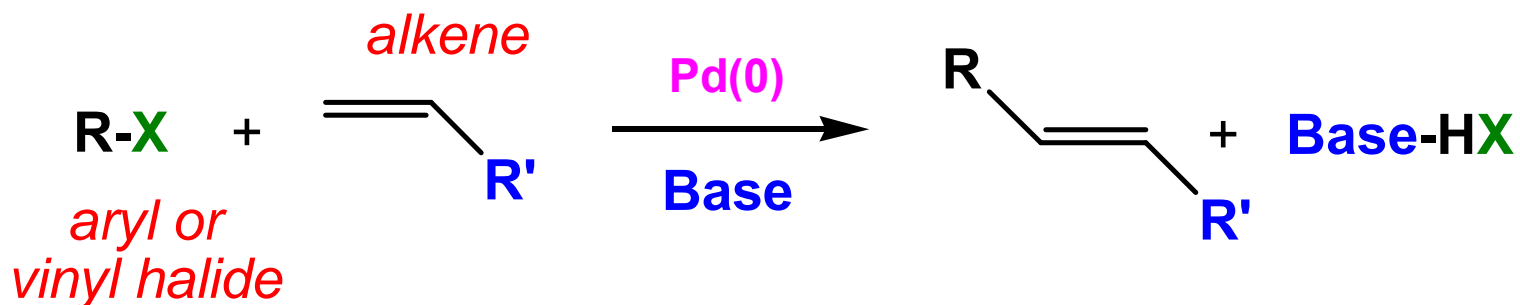
14.2.4 Suzuki偶联反应的选择性

- 在**Suzuki**偶联反应中，不饱和底物的构型得以保留，具有很好的立体选择性和区域选择性，这也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，可以很方便地进行立体选择性二烯的合成：



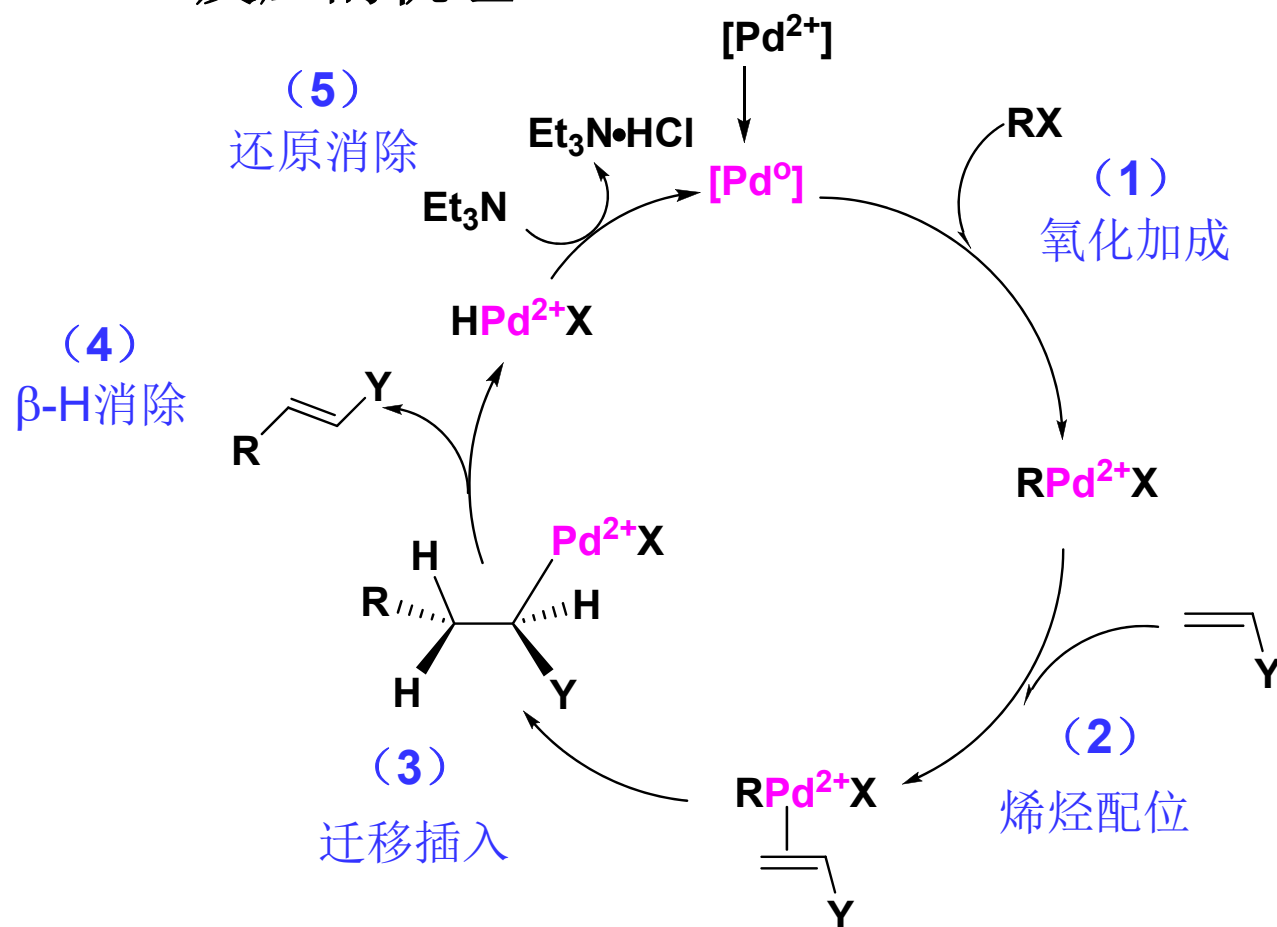
14.3 Heck偶联反应

- Heck反应是非常有用及有效的形成C-C键的反应：在Pd(0)配合物催化下，芳基卤或烯基卤（或三氟甲磺酸酯）与烯烃发生偶联形成新的烯烃；
- Heck偶联反应具有立体和区域选择性。



- X 为卤素 (Cl, Br, I) 或三氟甲磺酸酯基 (OSO₂CF₃);
- 不需要用强碱：Et₃N, NaOAc, 或Na₂CO₃ 是经常采用的碱；碱的使用是化学计量的，与产物等当量；
- R 为芳基，烯基，苄基或烯丙基（即，在sp³碳上没有 β-H）
- 催化剂是 Pd(0) 配合物。

Heck反应的机理



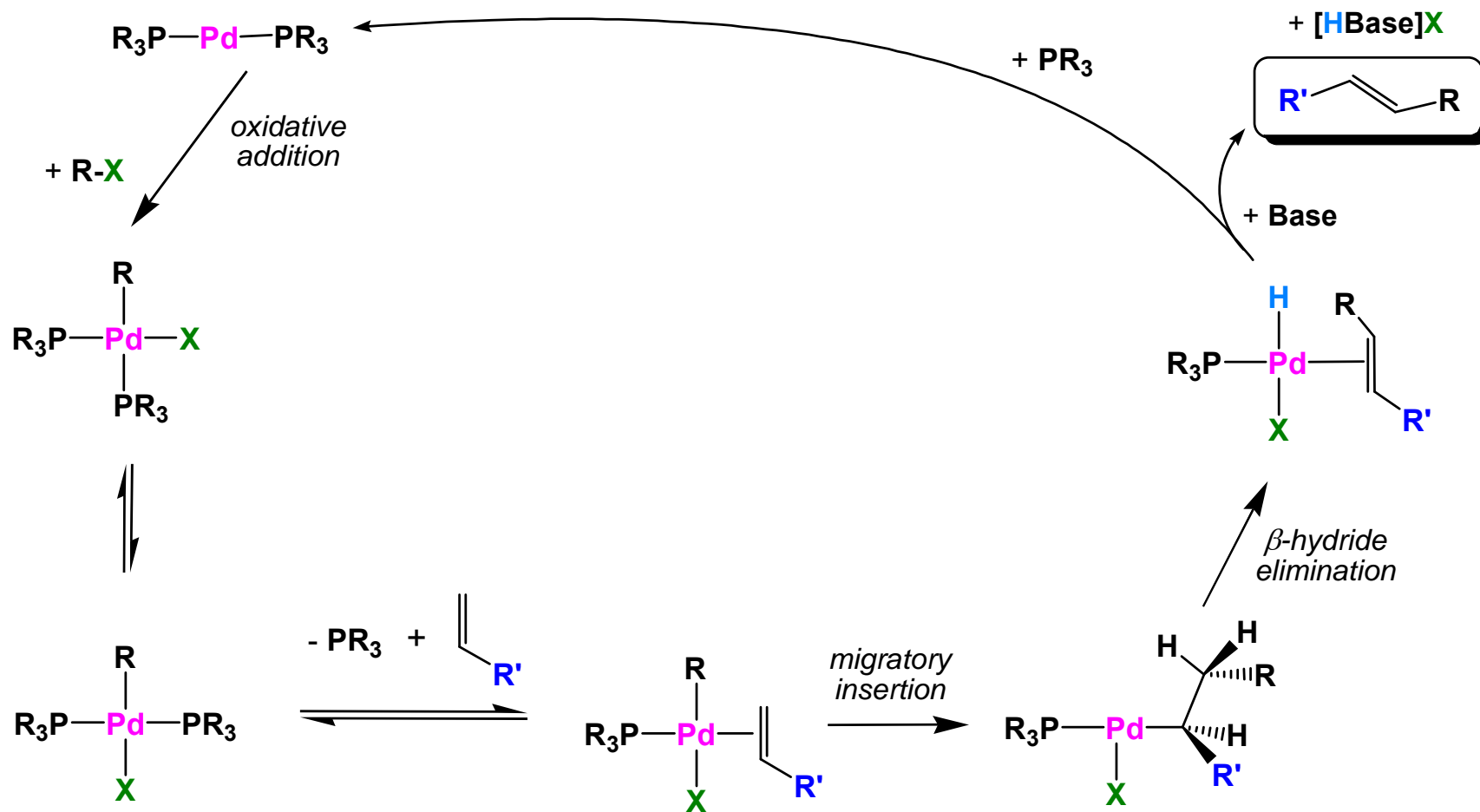
与其它偶联反应的区别之处：

● 氧化加成步骤后是插入反应，而不是亲核置换反应；

● 产物通过 β -H消除获得，而其他偶联反应通过还原消除获得。

1. 卤代芳烃对零价钯配合物**氧化加成**，生成二价的芳基钯物种。
2. 烯烃配位到钯上并**插入到钯-碳键**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HX**，生成零价钯配合物完成催化循环。

Heck反应更详细的机理



14.5.1 Heck反应的催化体系

1. 钯配合物

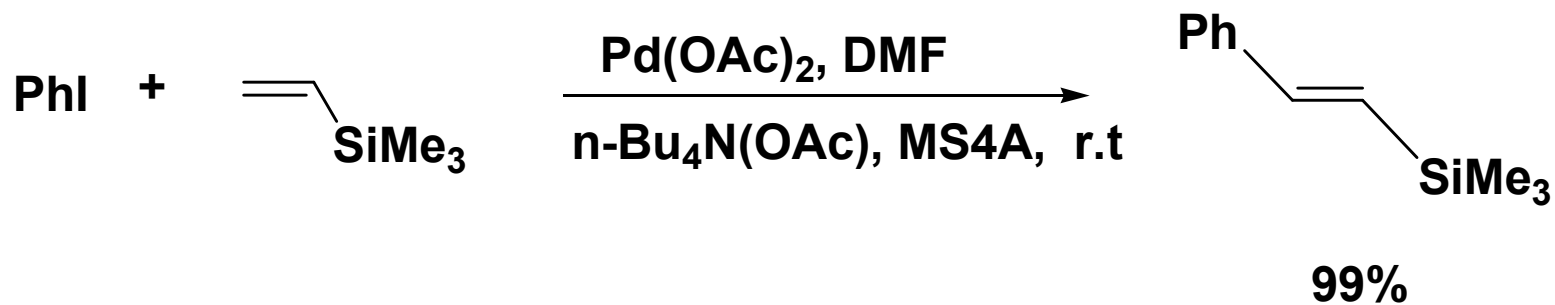
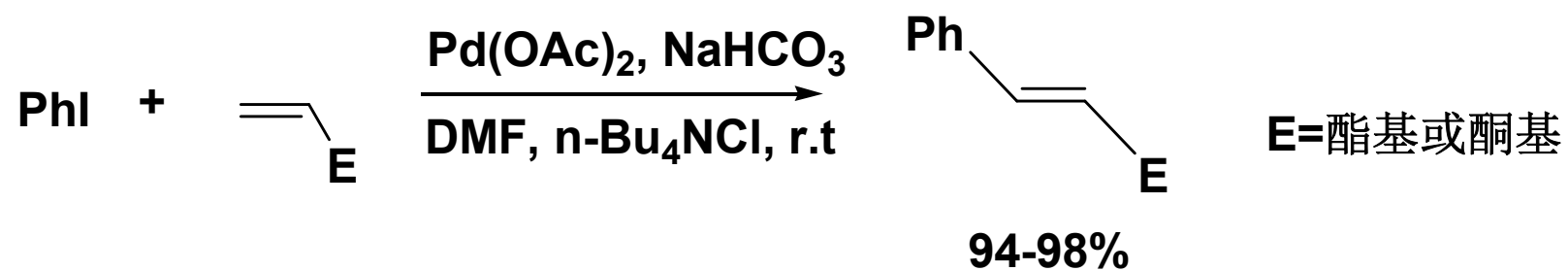
- Heck 反应的催化活性物种是零价钯有机配合物，零价的 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ， $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 是常用的催化剂。
- 但人们还是愿意使用制备简便、稳定的二价钯，如 Pd(OAc)_2 ， $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ ， $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ，甚至 PdCl_2 等作为催化剂前体，加入膦配体后在反应中被还原成零价钯活性物种。

2. 膦配体等

- Heck反应催化剂中常加入膦配体。三-（2-甲苯基）膦，双膦配体如 dppp 、 dppb ，四膦配体 Tedicyp 与钯的配合物都有很高的活性。
- 仿膦配体及氮杂卡宾配体

3. 碱和溶剂

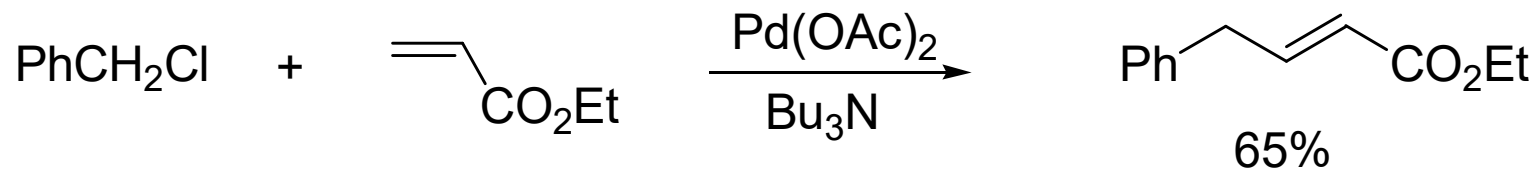
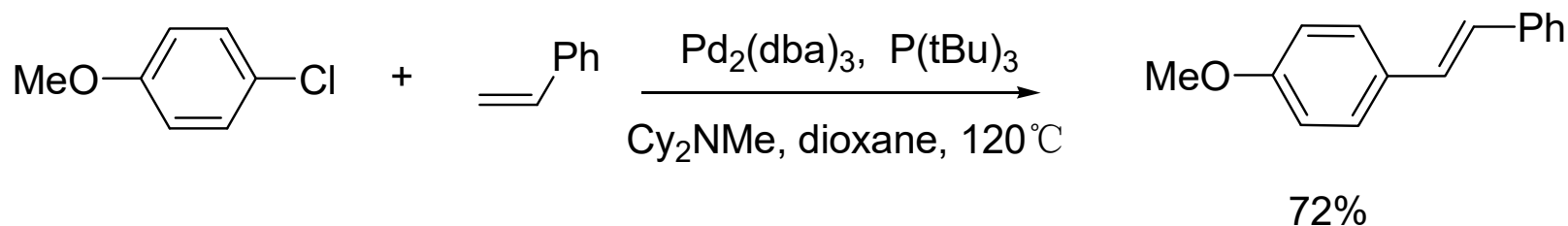
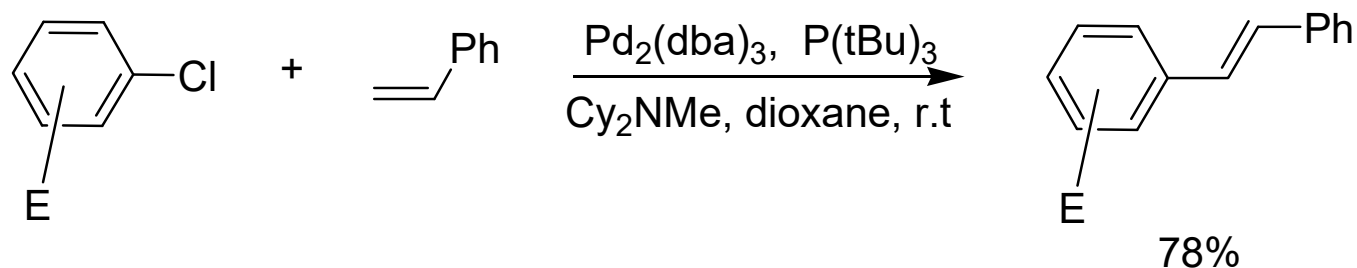
- 最常用的碱是二异丙基乙基胺、三乙胺、三丁胺和一些普通的无机碱，如 NaOAc 、 KOAc 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 等。胺类既可作为碱，又可作为溶剂；
- 常使用极性较强的溶剂，如 DMF ， DMAc ， MeCN ， NMP 和 DMSO 等；



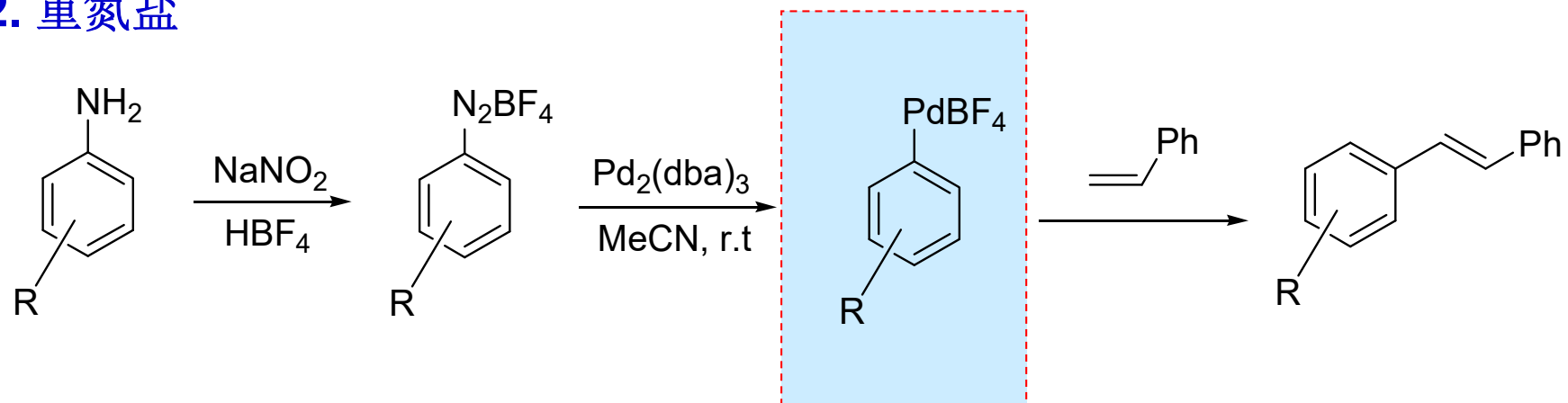
14.5.2 Heck反应的底物

1. 卤代烃

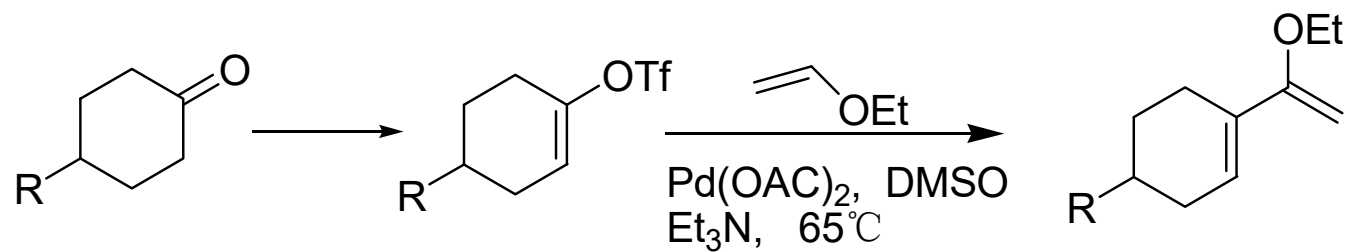
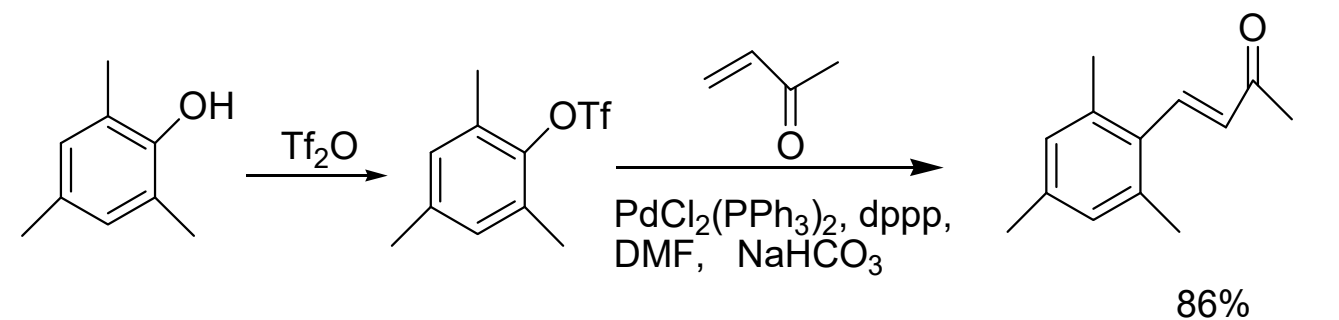
- Heck反应中卤代芳烃和烯基卤化物是常用的底物，卤素的活性次序是I>Br>Cl;



2. 重氮盐

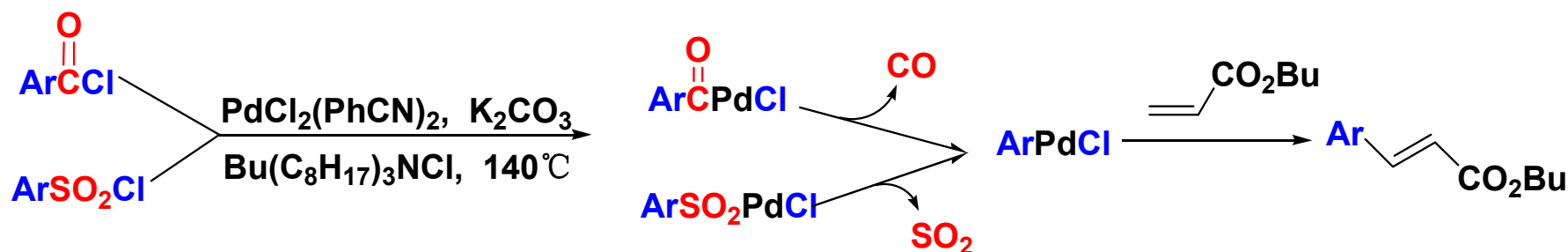


3. 三氟甲磺酸酯

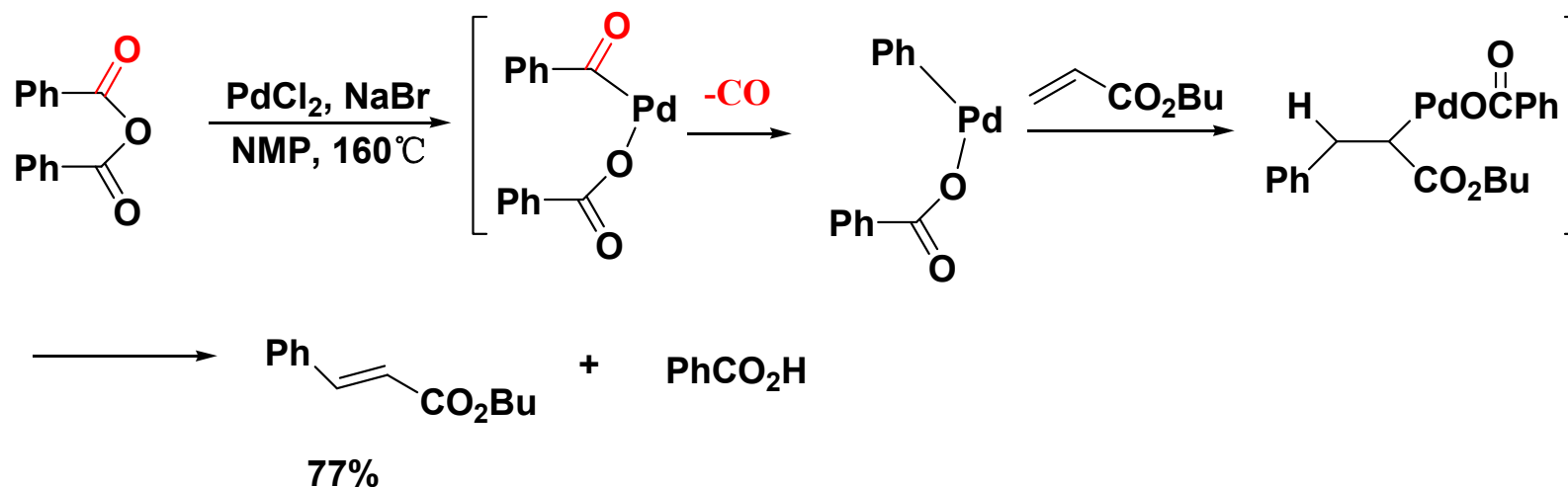


4. 酰氯、磺酰氯和酸酐

- 酰氯、磺酰氯均能与零价钯发生氧化加成反应，在较高反应温度下放出 **CO** 或 **SO₂**，生成芳基氯合钯，故能与烯烃发生 **Heck** 反应，产率很好：



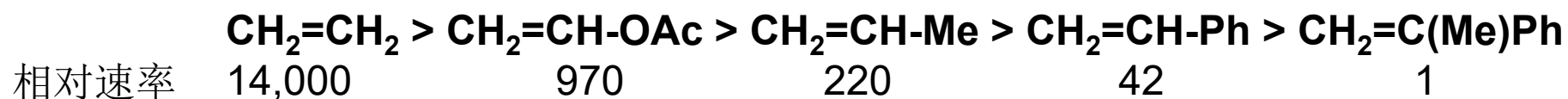
- 苯甲酸酐与零价钯氧化加成反应、脱去 **CO** 生成苯基钯中间体，它与酰氯类似，故也能与烯烃发生 **Heck** 反应，副产物是苯甲酸



5. 烯烃

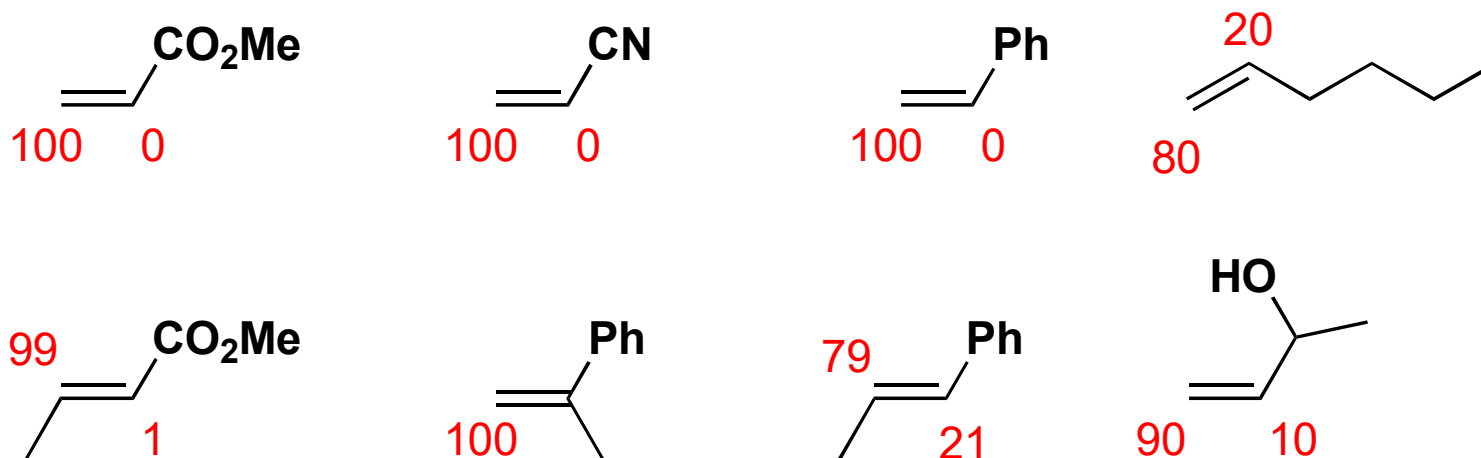
■ 烯烃结构对反应速度的影响

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；取代基的性质影响也很大：

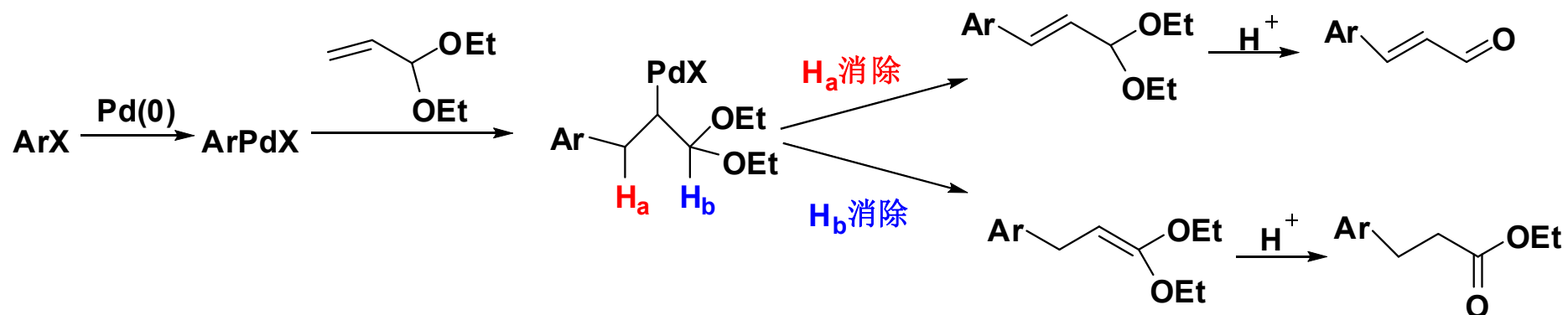


■ 烯烃结构对区域选择性的影响

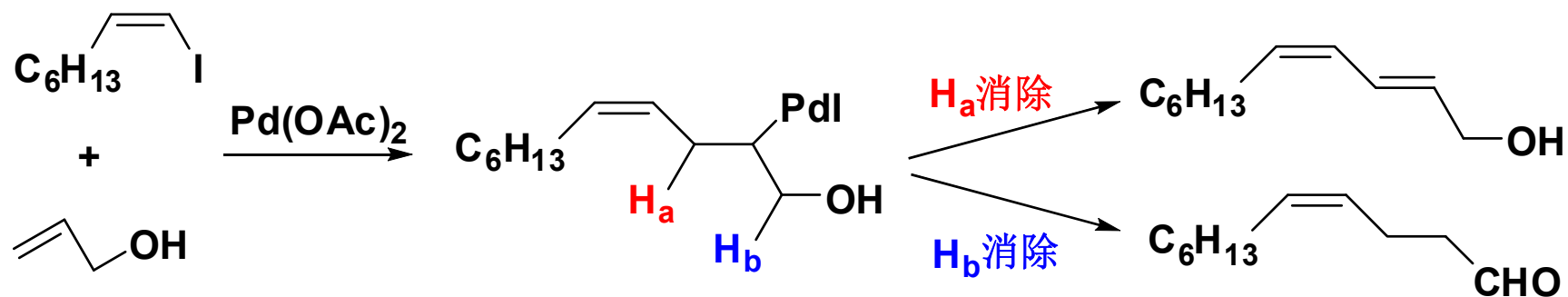
Heck反应的区域选择性受烯烃上取代基的电子因素和空间因素影响：



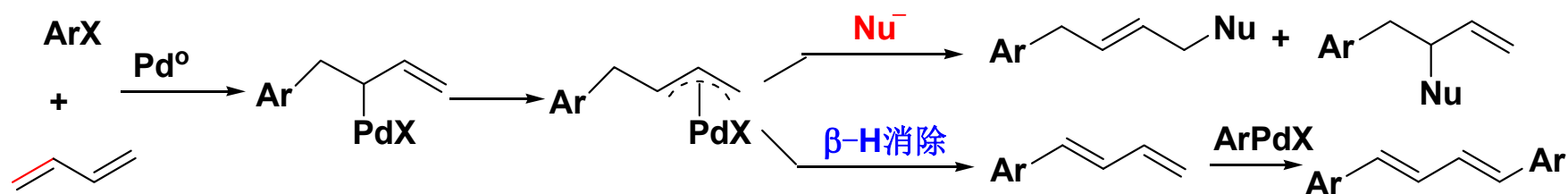
二乙基丙烯缩醛插入后两种消除途径：



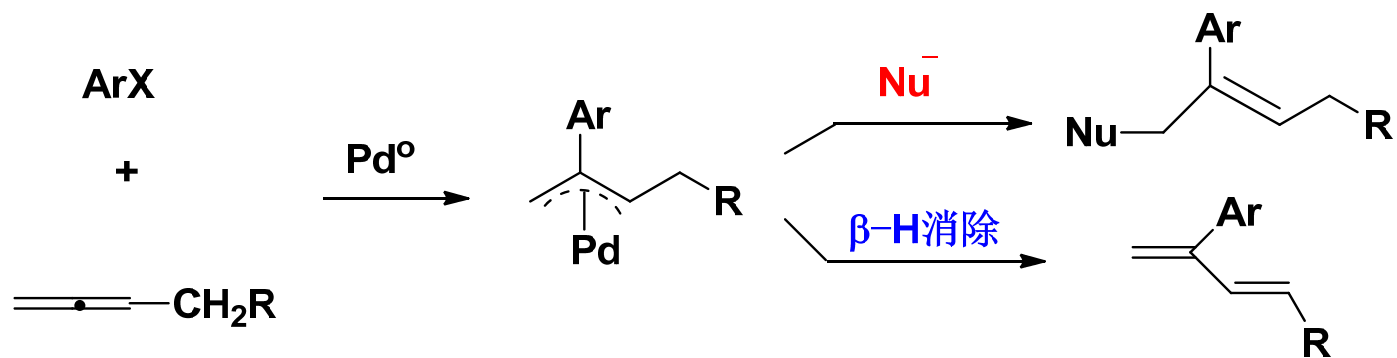
烯丙醇也有类似的情况：



1, 3-丁二烯:



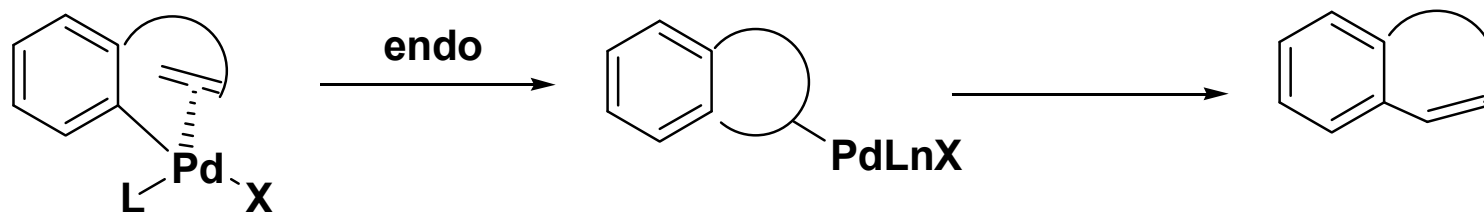
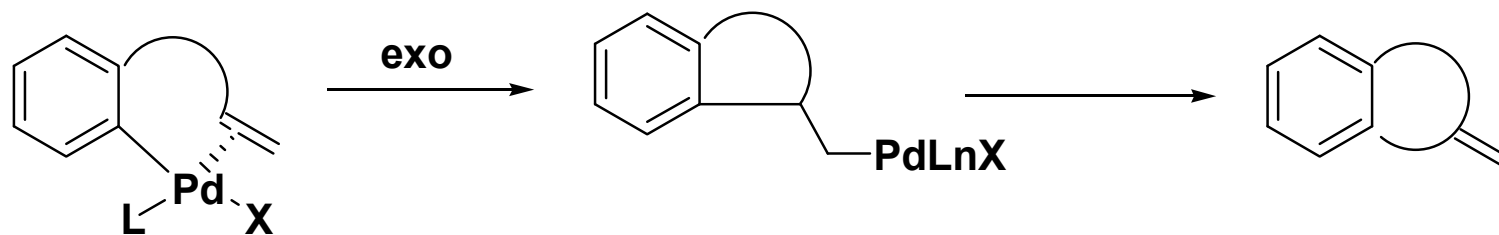
联二烯:



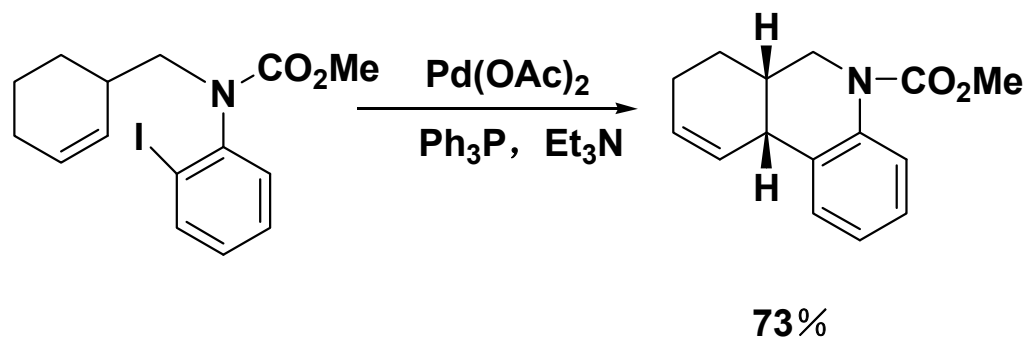
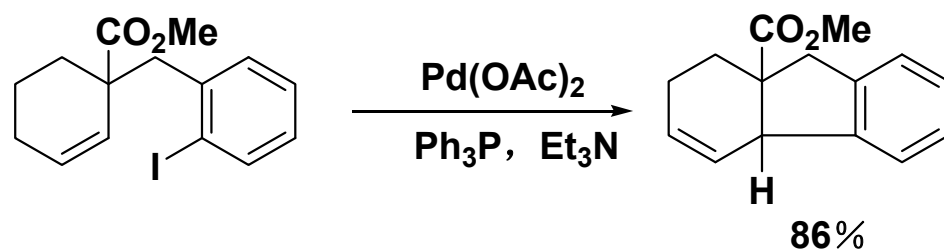
14.5.3 Heck反应的选择性

1. 分子内的Heck反应

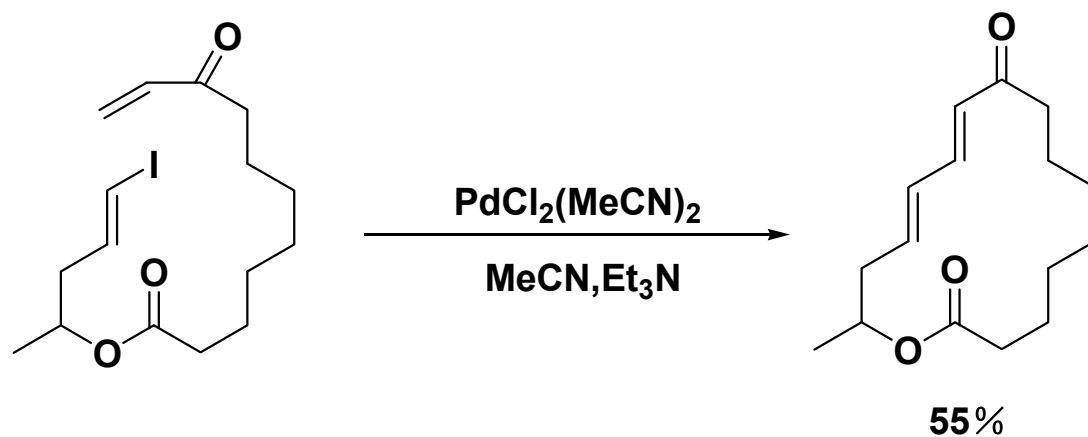
- 在一个分子内若同时存在碳-碳双键和碳-卤键，它就具备了分子内Heck反应的条件，如加入钯配合物即可进行Heck反应生成环状产物。由于烯烃双键插入碳-钯键的方式不同，会产生两种反应产物：



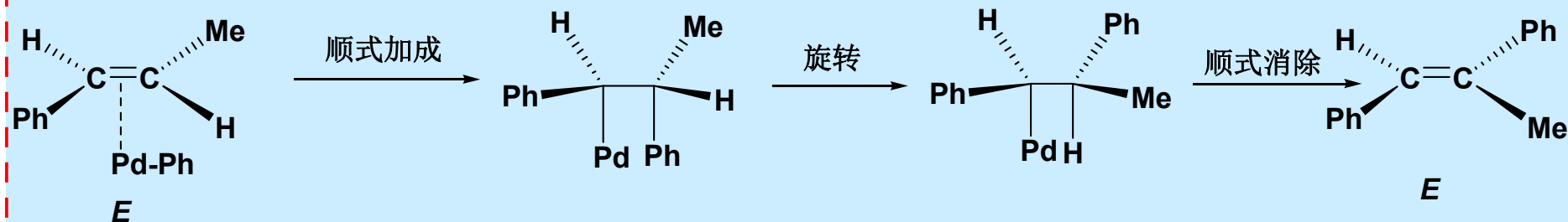
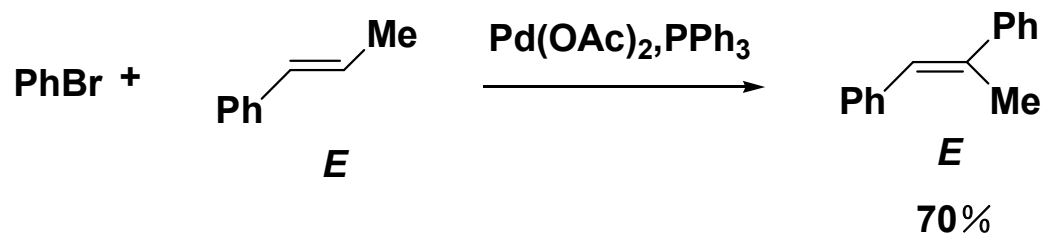
在一般情况下，生成5~7元环按照**exo**型（外型）环合：



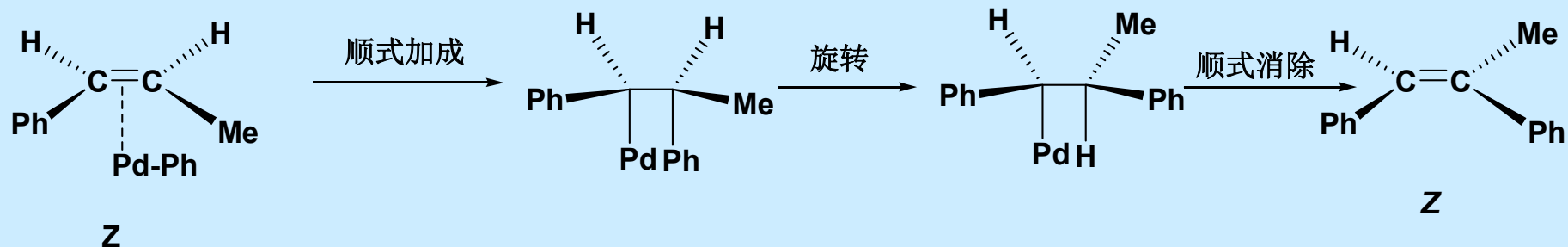
大于9元环按照**endo**型（内型）环合：



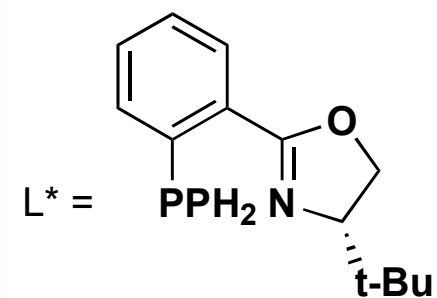
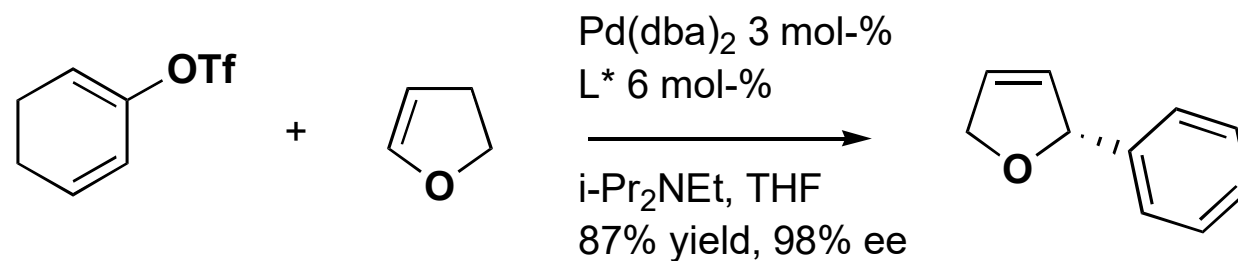
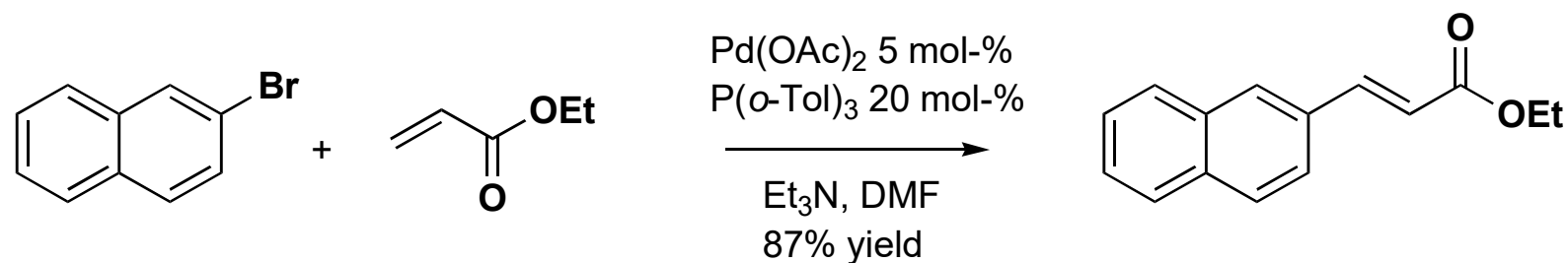
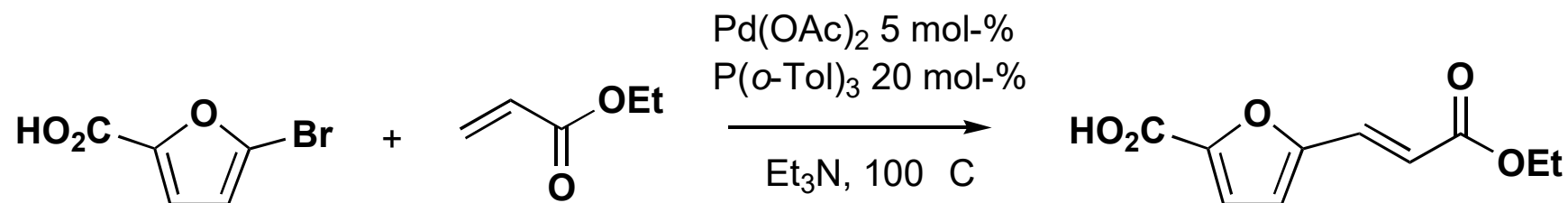
2. Heck反应的立体选择性



发生旋转以满足 $\beta\text{-H}$ 消除的要求



14.5.4 Heck反应在有机合成中的应用



14.4 交叉偶联反应的特点及适用范围

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，优先选择此偶联反应，但官能团兼容性差
IV	Al	较广泛	较广泛	试剂较难得，但它们是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	