

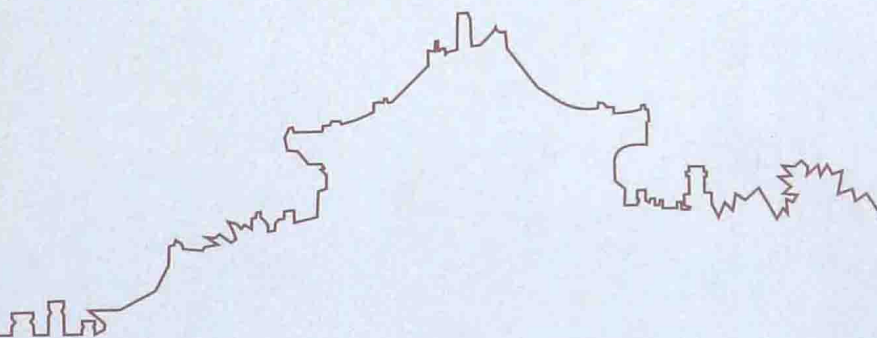
武汉大学优秀博士学位论文文库



过渡金属催化活泼烷基卤代物 参与的偶联反应研究

Transition Metal Catalyzed Cross-couplings of Activated Alkyl Halides

刘超 著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

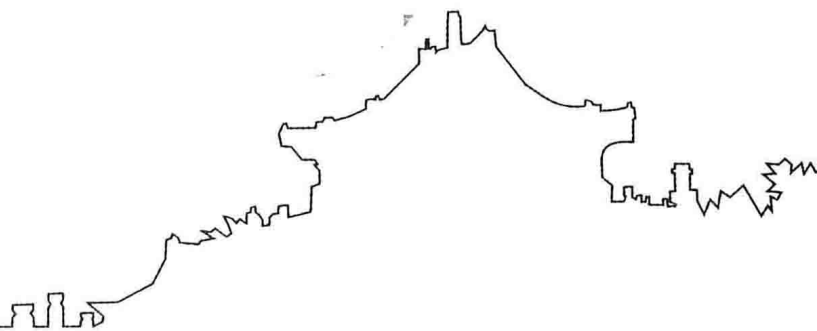
武汉大学优秀博士学位论文文库



过渡金属催化活泼烷基卤代物 参与的偶联反应研究

Transition Metal Catalyzed Cross-couplings of Activated Alkyl Halides

刘超 著



WUHAN UNIVERSITY PRESS

武汉大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

过渡金属催化活泼烷基卤代物参与的偶联反应研究/刘超著. —武汉: 武汉大学出版社, 2015. 3

武汉大学优秀博士学位论文文库

ISBN 978-7-307-14845-1

I. 过… II. 刘… III. 催化—应用—有机合成—化学反应—研究
IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 263762 号



责任编辑:任翔 黄琼

责任校对:汪欣怡

版式设计:马佳

出版发行: 武汉大学出版社 (430072 武昌 珞珈山)

(电子邮件: cbs22@whu.edu.cn 网址: www.wdp.com.cn)

印刷: 武汉市洪林印务有限公司

开本: 720 × 1000 1/16 印张: 23.5 字数: 333 千字 插页: 2

版次: 2015 年 3 月第 1 版 2015 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-307-14845-1 定价: 46.00 元

版权所有, 不得翻印; 凡购我社的图书, 如有质量问题, 请与当地图书销售部门联系调换。

武汉大学
优秀博士学位论文文库
编委会

主 任 李晓红

副主任 韩 进 舒红兵 李 斐

委 员 (按姓氏笔画为序)

马费成	邓大松	边 专	刘正猷	刘耀林
杜青钢	李义天	李建成	何光存	陈 化
陈传夫	陈柏超	冻国栋	易 帆	罗以澄
周 翔	周叶中	周创兵	顾海良	徐礼华
郭齐勇	郭德银	黄从新	龚健雅	谢丹阳

总 序

创新是一个民族进步的灵魂,也是中国未来发展的核心驱动力。研究生教育作为教育的最高层次,在培养创新人才中具有决定意义,是国家核心竞争力的重要支撑,是提升国家软实力的重要依托,也是国家综合国力和科学文化水平的重要标志。

武汉大学是一所崇尚学术、自由探索、追求卓越的大学。美丽的珞珈山水不仅可以诗意栖居,更可以陶冶性情、激发灵感。更为重要的是,这里名师荟萃、英才云集,一批又一批优秀学人在这里砥砺学术、传播真理、探索新知。一流的教育资源,先进的教育制度,为优秀博士学位论文的产生提供了肥沃的土壤和适宜的气候条件。

致力于建设高水平的研究型大学,武汉大学素来重视研究生培养,是我国首批成立有研究生院的大学之一,不仅为国家培育了一大批高层次拔尖创新人才,而且产出了一大批高水平科研成果。近年来,学校明确将“质量是生命线”和“创新是主旋律”作为指导研究生教育工作的基本方针,在稳定研究生教育规模的同时,不断推进和深化研究生教育教学改革,使学校的研究生教育质量和知名度不断提升。

博士研究生教育位于研究生教育的最顶端,博士研究生也是学校科学研究的重要力量。一大批优秀博士研究生,在他们学术创作最激情的时期,来到珞珈山下、东湖之滨。珞珈山的浑厚,奠定了他们学术研究的坚实基础;东湖水的灵动,激发了他们学术创新的无限灵感。在每一篇优秀博士学位论文的背后,都有博士研究生们刻苦钻研的身影,更有他们导师的辛勤汗水。年轻的学者们,犹如在海边拾贝,面对知识与真理的浩瀚海洋,他们在导师的循循善诱下,细心找寻着、收集着一片片靓丽的贝壳,最终把它们连成一串串闪闪夺目的项

链。阳光下的汗水,是他们砥砺创新的注脚;面向太阳的远方,是他们奔跑的方向;导师们的悉心指点,则是他们最值得依赖的臂膀!

博士学位论文是博士生学习活动和研究工作的主要成果,也是学校研究生教育质量的凝结,具有很强的学术性、创造性、规范性和专业性。博士学位论文是一个学者特别是年轻学者踏进学术之门的标志,很多博士学位论文开辟了学术领域的新思想、新观念、新视阈和新境界。

据统计,近几年我校博士研究生所发表的高质量论文占全校高水平论文的一半以上。至今,武汉大学已经培育出 18 篇“全国百篇优秀博士学位论文”,还有数十篇论文获“全国百篇优秀博士学位论文提名奖”,数百篇论文被评为“湖北省优秀博士学位论文”。优秀博士结出的累累硕果,无疑应该为我们好好珍藏,装入思想的宝库,供后学者慢慢汲取其养分,吸收其精华。编辑出版优秀博士学位论文文库,即是这一工作的具体表现。这项工作既是一种文化积累,又能助推这批青年学者更快地成长,更可以为后来者提供一种可资借鉴的范式抑或努力的方向,以鼓励他们勤于学习,善于思考,勇于创新,争取产生数量更多、创新性更强的博士学位论文。

武汉大学即将迎来双甲华诞,学校编辑出版该文库,不仅仅是为武大增光添彩,更重要的是,当岁月无声地滑过 120 个春秋,当我们正大踏步地迈向前方时,我们有必要回首来时的路,我们有必要清晰地审视我们走过的每一个脚印。因为,铭记过去,才能开拓未来。武汉大学深厚的历史底蕴,不仅在于珞珈山的一草一木,也不仅仅在于屋檐上那一片片琉璃瓦,更在于珞珈山下的每一位学者和学生。而本文库收录的每一篇优秀博士学位论文,无疑又给珞珈山注入了新鲜的活力。不知不觉地,你看那珞珈山上的树木,仿佛又茂盛了许多!

李晓红

2013 年 10 月于武昌珞珈山

摘 要

过渡金属催化的有机合成反应是化学研究的前沿领域,其中偶联反应是构建 C—C 键、C—X 键最有效的方法之一。目前,偶联反应中绝大部分使用的是 Csp^2 (芳基和烯基) 卤化物作为亲电试剂,而烷基卤代物 (Csp^3) 作为一类重要的亲电试剂却很少用于偶联反应。本论文首先综述了偶联反应的发展概况,并重点介绍了烷基卤代物参与的偶联反应发展现状。研究工作针对活泼烷基卤代物开展 Pd 或 Ni 催化的偶联反应研究。论文研究主要获得以下结果:

1. 通过 desyl chloride 以及苄氯与 Pd(0) 配合物氧化加成合成了相应的烷基 Pd 配合物。通过变温核磁共振技术、晶体结构分析,对得到的 Pd 配合物进行表征确定,由 desyl chloride 衍生的钯配合物以单一的 C—Pd 键形式存在;苄氯衍生得到的苄基钯配合物含有 η^3 配位。研究结果表明,desyl chloride 和 Pd(0) 氧化加成配合物在溶液中缓慢分解,并得到 desyl chloride 自偶联产物以及二分之一当量的 Pd(II) 和二分之一当量的 Pd(0) 物种。通过 desyl chloride 衍生的 Pd 配合物的反应活性及其结构特性的研究,探讨了该配合物的分解机理。确定分解过程是通过单体二聚以及二聚体分解进行的,并证明了大位阻 Csp^3 — Csp^3 还原消除的可行性。

2. 在 desyl chloride 衍生的 Pd 配合物分解机理的基础上,以活化锌粉作为还原剂实现了 Pd 催化的 α -羰基二级烷基氯代物的还原自偶联反应,合成了对称的四芳基-1,4-二酮类化合物。通过实验,研究了 Pd 催化还原自偶联的机理,发现自偶联的真正过程,是锌粉与 α -羰基烷基氯代物反应生成的烯醇 Zn 试剂 (Reformasky 试剂) 与反应体系中的 α -羰基烷基氯代物之间发生了 Pd 催化的交叉偶联反应。这个发现推动我们成功实现了钯催化的 Reformasky 试剂与 α -

羰基烷基氯代物之间的 $\text{Csp}^3\text{—Csp}^3$ 交叉偶联反应,并高效地合成了非对称的 2,3-二芳基-1,4-二酮类化合物。

3. 以 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂,实现了 α -羰基二级烷基卤代物与芳基硼酸的交叉偶联反应(Suzuki 型反应),其中 α -溴代酯、 α -溴代酰胺以及 α -溴代酮都可以很好地和芳基硼酸偶联。 α -羰基烷基氯代物也可以很好地反应。论文的研究结果开创了温和条件下合成 α -芳基羰基类化合物的一种新方法。通过自由基捕获实验证明了 Ni 催化的 α -芳基化反应可能经历自由基反应历程,并推测在反应过程中可能存在 Ni(I)、Ni(II) 和 Ni(III) 三种物种。

4. $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的 α -羰基烷基卤代物的芳基化机理过程中,实验证明 1,1-二苯乙烯作自由基捕获剂,会有效抑制 Suzuki 型反应的进行并生成了烯基化产物。以此为基础,发现以 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppp}$ 作为催化剂体系,成功地实现了 α -羰基二级以及三级烷基溴代物与烯烃之间的 Heck 烯基化反应,拓展了合成 α -烯基羰基化合物的一种新颖的方法。与传统 Pd 催化的 Heck 反应机理不同,本论文提出了 Ni 催化 Heck 烯基化反应催化循环中,以 Ni(I)/Ni(II) 为催化活性物种的自由基反应历程。

5. 在研究苄基钯氯配合物的基础上,建立了以苄氯作为氧化剂的 Pd 催化醇的选择性氧化酯化反应的体系。以 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂前体,以易得的苄氯为氧化剂,各种类型的一级醇均能高选择性和高产率地生成相应的“对称”酯产物。通过机理研究发现,苄基是促进选择性酯化的关键因素。在研究机理的基础上,本论文提出了催化循环中的共价碳配体效应,并以苄氯作氧化剂进一步实现了钯催化的醛和醇之间的选择性交叉氧化酯化反应。

6. 成功建立了以氧气为氧化剂的 Pd 催化的苄醇类化合物的氧化甲酯化反应体系;在优化条件后,首次实现了以氧气为氧化剂的 Pd 催化苄醇类化合物与直链脂肪醇之间的氧化酯化反应。

关键词: 活泼烷基卤代物 钯催化剂 镍催化剂 烯醇钯 α -官能化 氧化酯化

Abstract

Transition metal catalyzed organic synthesis is the frontier area in chemical community. As one of the most powerful tool, cross-coupling is the efficient method for constructing C—C and C-heteroatom bonds. Up to now, aryl or alkenyl halides are the major electrophiles employed in cross-couplings. As another important type of electrophile, alkyl halides has yet less been applied. In this thesis, a brief introduction of cross-couplings was first reviewed. The development of alkyl halides related cross-couplings was then surveyed in details. The research work of this thesis was focused on the cross-couplings of activated alkyl halides. Details are as followings:

1. Palladium enolate and benzylpalladium complexes were synthesized via the direct oxidative addition of deshyl chloride and benzyl chloride with Pd(0), respectively. Palladium enolate complex was determined to be a simplex carbon bound palladium enolate by VT NMR and X-ray analysis. Benzylpalladium complex was characterized to have a benzyl η^3 coordination to palladium center. The palladium enolate is unstable in solution and will gradually decompose to homo-coupled product and a half of Pd(II) and a half of Pd(0). The mechanism of this decomposition was studied in detail. The dimerization of the palladium enolate is the key step. Then, the disproportionation of the dimer releases a half of Pd(II) species and diorganopalladium intermediate. The bulky Csp³—Csp³ reductive elimination affords the homo-coupled product and a half of Pd(0) species.

2. Based on the decomposition of the palladium enolate, activated

zinc was applied as the reductant to achieve Pd-catalyzed reductive coupling of α -carbonyl secondary alkyl halides. Tetraaryl-1,4-diketones were easily obtained. Mechanistic study showed that the insight of the reductive coupling is actually the cross-coupling of α -carbonyl secondary alkyl halides with *in situ* formed zinc enolate. Then, zinc enolate was prepared to cross-couple with a different α -carbonyl secondary alkyl halides to achieve unsymmetric 2,3-diaryl-1,4-diketones in the presence of palladium catalyst.

3. The cross-coupling of α -carbonyl secondary alkyl halides with arylboronic acids was achieved in the presence of $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ as the catalyst. A variety of α -aryl carbonyls were constructed. α -Bromoesters, α -bromoamides and α -bromoketones were well introduced to couple with a number of arylboronic acids. α -Carbonyl alkyl chlorides are also suitable coupling partners. Water is also an essential factor to promote the coupling reaction. The ideal ratio of water to K_3PO_4 is 1.5:1. Free radical capture experiments showed that a radical process might be involved in this coupling reaction. $\text{Ni}(\text{I})$, $\text{Ni}(\text{II})$ and $\text{Ni}(\text{III})$ species possibly participated in the catalytic cycle.

4. Based on the mechanistic investigation of Ni-catalyzed cross-coupling of α -carbonyl alkyl halides with arylboronic acids, a Heck-type alkenylation of secondary and tertiary alkyl bromides were accomplished in the presence of $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4/\text{dppp}$ as the catalyst. This work provides a novel method for the synthesis of α -alkenyl carbonyls. A novel radical process involving $\text{Ni}(\text{I})/\text{Ni}(\text{II})$ in the catalytic cycle was proposed for this transformation, which is different from the classic Pd-catalyzed Heck reaction.

5. Based on the study of benzylpalladium complex, a Pd-catalyzed oxidative esterification was achieved by using benzyl chloride as the oxidant. In the presence of $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ as the catalyst, a variety of primary alcohols were selectively converted to the corresponding esters. Mechanistic study exhibited that benzyl group is essential for the selec-

tive esterification. Based on the results, a concept of covalent ligand effect was stated in this thesis. The covalent benzyl effect was later applied to the Pd-catalyzed oxidative cross-esterification of aldehydes with alcohols. In addition, replacement of benzyl chloride by the greenest oxidant oxygen was then investigated to achieve oxidative esterification of benzyl alcohols with aliphatic ones.

Key words: Activated alkyl halides Palladium catalyst Nickel catalyst Palladium enolates α -Functionalization Oxidative esterification

目 录

引言	1
1 绪论	3
1.1 概述	3
1.1.1 配体的配位和解离	4
1.1.2 氧化加成和还原消除	4
1.1.3 插入和消除(反插入)反应	5
1.1.4 与金属配位的配体的反应	6
1.2 过渡金属催化的偶联反应概述	7
1.3 过渡金属催化的偶联反应机理概述	9
1.3.1 氧化加成	9
1.3.2 金属交换	12
1.3.3 还原消除	13
1.3.4 β -H 消除	15
1.4 过渡金属催化烷基卤代物(Csp^3-X)参与的偶联反应简述	16
1.4.1 Csp^3-Csp	17
1.4.2 Csp^3-Csp^2	19
1.4.3 Csp^3-Csp^3	23
1.5 小结	26
1.6 工作基础	27
1.7 参考文献	29
2 α -羰基烷基氯代物与钯氧化加成配合物结构研究:反应、活性及分解机理	51
2.1 引言	51

2.2	本章研究内容	54
2.3	结果与讨论部分	55
2.3.1	钯配合物 68 分解的发现	55
2.3.2	钯配合物 68 的表征	58
2.3.3	稳定碳钯键配合物的合成	61
2.3.4	阳离子钯配合物的合成	61
2.3.5	钯配合物 68 分解机理研究	62
2.4	小结	72
2.5	实验部分	73
2.5.1	仪器和试剂	73
2.5.2	实验具体操作	73
2.6	化合物核磁数据表征	75
2.7	参考文献	78
2.8	本章附图	82
3	钯催化 α -羰基二级烷基氯代物参与的 Csp^3-Csp^3 偶联 反应:2,3-二芳基-1,4-二酮化合物的合成	92
3.1	引言	92
3.2	研究思路与内容	94
3.3	结果与讨论部分	96
3.3.1	底物合成	96
3.3.2	钯催化 desyl chloride 衍生物还原偶联 底物扩展	97
3.3.3	对于 α -氯代酮还原偶联机理的探讨	97
3.3.4	交叉偶联反应合成非对称 2,3-二芳基-1, 4-二酮化合物	100
3.4	小结	107
3.5	实验部分	108
3.5.1	仪器和试剂	108
3.5.2	实验具体操作	110
3.6	化合物核磁数据表征	111
3.7	参考文献	126

3.8 本章附图	132
4 镍催化 α-羰基二级烷基卤代物参与的 Csp^3-Csp^2 偶联反应:α-芳基羰基化合物的合成	158
4.1 引言	158
4.2 实验设计思路与研究内容	162
4.3 结果与讨论	163
4.3.1 Pd 催化剂的筛选	163
4.3.2 Ni 催化剂的发现	163
4.3.3 底物扩展	166
4.3.4 反应机理讨论	170
4.4 小结	173
4.5 实验部分	173
4.5.1 仪器及试剂	174
4.5.2 实验步骤	175
4.6 化合物核磁数据表征	176
4.7 参考文献	185
4.8 本章附图	192
5 镍催化 α-羰基二级/三级烷基溴代物参与的 Heck 型 Csp^3-Csp^2 偶联反应:α-烯基羰基化合物的合成	199
5.1 引言	199
5.2 设计思路与研究内容	202
5.3 结果与讨论	202
5.3.1 实验初期探索	202
5.3.2 反应机理探讨	206
5.3.3 1,1-二芳基乙烯类底物扩展	210
5.3.4 中等电性苯乙烯类化合物底物扩展	211
5.4 小结	213
5.5 实验部分	214
5.5.1 仪器和试剂	214
5.5.2 底物合成	215
5.5.3 Heck 反应的具体操作	216

5.6 化合物核磁数据表征·····	217
5.7 参考文献·····	232
5.8 本章附图·····	235
6 钯催化苄氯作为氧化剂的醛、醇氧化反应研究:选择性合成酯 ·····	269
6.1 引言·····	269
6.2 设计思路与研究内容·····	271
6.3 结果与讨论·····	275
6.3.1 苄氯选择性氧化酯化以及 desyl chloride 氧化成醛的底物考察·····	275
6.3.2 控制反应选择性因素的研究·····	278
6.3.3 两个不同醇之间交叉成酯的尝试·····	285
6.3.4 醛醇交叉成酯反应的研究·····	286
6.3.5 苄氯氧化酯化反应体系无溶剂条件的尝试·····	291
6.3.6 分子氧作氧化剂的 Pd 催化氧化酯化反应研究·····	292
6.4 小结·····	303
6.5 实验部分·····	305
6.5.1 仪器与试剂·····	305
6.5.2 实验具体操作·····	306
6.6 化合物核磁数据表征·····	308
6.7 参考文献·····	329
6.8 本章附图·····	339
7 总结论 ·····	355
致谢 ·····	358

引 言

“化学是研究物质的组成、结构、性质以及变化规律的科学。”随着科学研究的不断发展,化学学科已经具有越来越多的学科分支。在众多分支当中,有机化学是创造新物质最为活跃的领域。据统计,目前已知的有机化合物已达到 8000 万种以上,而且每年还在以惊人的速度增加。之所以有如此包罗万象的有机物,其本质是由碳元素的结构决定的。碳元素具有非常强的成键能力,每个碳原子最多可以形成四根键,并且碳和碳相互成键的同时还可以和其他杂原子相互成键。依据杂化轨道理论,碳原子还可以形成三种不同的杂化态: Csp 杂化、 Csp^2 杂化以及 Csp^3 杂化,各种杂化态的碳都具有很强的成键能力。因此,也就决定了新的有机化合物可以无穷无尽地被合成出来。

碳元素不仅可以和非金属元素成键,同样也可以和金属元素成键,构成金属有机化合物。随着 Zeise 盐的合成以及 Grignard 试剂的制备,金属有机化学作为一个崭新的有机化学分支逐渐发展起来。凭借着 Grignard 试剂的发现及其在有机合成中的广泛应用,Grignard 获得了 1912 年诺贝尔化学奖。20 世纪 50 年代,二茂铁的合成和 Ziegler-Natta 催化剂的发明及其在聚烯烃工业的成功应用,标志着金属有机化学进入飞速发展的阶段,并且一直以来是有机化学研究最为热门的领域。[齐格勒(K. Ziegler)与纳塔(G. Natta)获得 1963 年诺贝尔化学奖;费歇尔(E. O. Fischer)与威尔金森(G. Wilkinson)获得 1973 年诺贝尔化学奖]

正是基于金属有机化学的发展,导向有机合成的金属有机化学(OMCOS, Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis)应运而生,成为现代有机合成反应中高效构建新化合物的重要

手段。在过渡金属配合物作为催化剂的条件下,许多以往所不能或很难实现的有机合成反应都可以很好地实现。传统的亲核取代反应,很难实现芳基或者烯基卤代烃的官能团化,而自 20 世纪 70 年代发展起来的过渡金属催化的偶联反应,则成功地解决了此类化合物的成键问题,为有机合成带来了又一次重大的突破。也正因为此,2010 年的诺贝尔化学奖授予了在此领域内做出杰出贡献的三位科学家 R. F. Heck, E. -i. Negishi 以及 A. Suzuki。

金属有机化学的发展,远不局限于目前所取得的成就。在过渡金属催化的有机合成这个广阔的领域中,还存在着很多没有克服的难题。挑战与机遇并存。目前,在交叉偶联反应研究领域,绝大部分工作解决的是芳基卤代物的偶联问题,仍不能很好地解决烷基卤代物的成键问题,尤其是二级以及三级烷基卤代物。而传统的亲核取代反应,仅仅能实现非常少部分的一级烷基卤代物的反应。因此,在烷基卤代物参与的有机合成中,仍然存在着许多尚未解决的问题。而烷基卤代烃种类繁多,是重要的有机合成基础原料。因此,在研究过渡金属催化下,烷基卤代物参与的偶联反应,无疑具有重要的科学意义和应用价值。