钯催化芳烃/烯烃与烯丙酯的氧化 Heck 交叉偶联反应的最新研究进展

尚筱洁^{*,a} 柳忠全^{*,b}^(a) 甘肃农业大学资源与环境学院 兰州 730070)^(b) 兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 芳烃与烯烃通过两分子 $\text{sp}^2\text{-C-H}$ 键脱氢偶联, 构建多取代烯烃的反应称之为氧化 Heck 反应或脱氢 Heck 反应, 也叫 Fujiwara-Moritani 反应。在过去的几十年里, 由于此类反应直接通过 C-H 键官能团化形成 C-C 键而备受关注。然而, 绝大多数的此类转化只能适用于缺电子烯烃。富电子烯烃如烯丙酯或烯丙醚类化合物参与的氧化 Heck 偶联很少被报道。近几年来, 我们课题组以及其他研究小组发展了一些十分高效的钯催化芳烃/烯烃与烯丙酯/烯丙醚的氧化脱氢偶联新方法。本文将概述这些有趣的、原子经济的氧化偶联反应的最新研究进展。

关键词 钯催化; 氧化 Heck 反应; 烯丙酯; 碳氢活化; 碳碳键形成

Recent Developments in Pd-Catalyzed Oxidative Heck Cross Coupling Reaction of Arenes/Alkenes with Allylic Esters

Shang, Xiaojie^{*,a} Liu, Zhongquan^{*,b}^(a) College of Resources and Environment, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070)^(b) State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract The cross coupling reaction of arene with alkene generating substituted olefin through two $\text{sp}^2\text{-C-H}$ bond activation is named oxidative Heck reaction, dehydrogenative Heck reaction (DHR), or Fujiwara-Moritani reaction. In the past decades, these reactions have drawn much attention due to their C-C bond formations via direct C-H functionalization. However, only electron-deficient alkenes are effective coupling partners in most of these systems. The oxidative Heck reaction using electron-rich olefins such as allylic esters and ethers as the coupling partners has rarely been studied. Recently, several novel Pd-catalyzed strategies for cross coupling reactions of arenes/alkenes with allylic esters/ethers have been explored by us and other groups. This review will summarize the developments in this interesting and atom-economic area.

Keywords Pd-catalysis; oxidative Heck reaction; allylic ester; C-H activation; C-C bond formation

钯促进烯烃与芳烃的交叉偶联, 合成取代烯烃的反应被称之为氧化 Heck 反应或脱氢 Heck 反应, 也叫 Fujiwara-Moritani 反应^[1~4]。尽管由于选择性等问题还有待深入研究, 但此类反应直接使用芳烃替代传统 Heck 反应中的芳基卤代物, 与烯烃发生两分子 C-H 键的氧化脱氢偶联, 形成 C-C 键, 在合成化学上无疑是极具魅力的。在过去的几十年里, 因其高效、环境友好以及原子经济等特性, 此类反应引起了广泛的研究兴趣与关注, 并取得了较大进展^[5~8]。如 Scheme 1 所示, 从反应机理上, 氧化 Heck 反应与传统的 Heck 反应的主要区别在于: 前者是过渡金属对 C-H 键的氧化插入, 而

后者是过渡金属对碳卤键的氧化加成。

近年来, 氧化 Heck 反应研究发展迅速, 许多高效、高选择性的新体系被相继报道^[9~12]。然而, 长期以来, 不论是传统的 Heck 反应还是氧化 Heck 反应, 绝大多数的体系均只能适用于缺电子烯烃。富电子烯烃参与的 Heck 偶联反应十分少见。尤其在氧化 Heck 反应中, 富电子烯烃作为偶联试剂的报道非常少。一个可能的原因是, PdX_2 与 ArH 作用生成的 ArPdX 中间体, 带电负性的碳原子物种更倾向于与缺电子烯烃发生迁移插入 (migratory insertion), 而不是另一个富电子的物种。如果体系中加入一些缺电子的物种, 作为配体与中心金属

* E-mail: liuzhq@lzu.edu.cn

Received December 25, 2014; revised January 14, 2015; published online January 23, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272096, 21472080).

国家自然科学基金(Nos. 21272096, 21472080)资助项目。

图式 1 Heck 反应与氧化 Heck 反应的大致作用机理

Scheme 1 Possible mechanism for Heck reaction and oxidative Heck reaction

配位, 那么将调节中间体 ArPdL_2X 中碳原子的电荷密度, 使其有可能与富电子烯烃发生迁移插入加成. 带着这样的想法, 我们课题组围绕富电子烯烃参与的氧化 Heck 反应展开了研究. 通过加入一个简单的配体, 二甲基亚砜(DMSO), 即能顺利实现一系列芳烃、杂环芳烃以及缺电子多氟芳烃与富电子烯烃如烯丙酯或烯丙醚的氧化 Fujiwara-Moritani 偶联, 构建多取代烯烃. 值得指出的是, 在这些反应体系中, 烯丙酯类化合物并没有发生酯基的脱除, 而是顺利的保留了下来(Scheme 2).

图式 2 Pd 催化芳烃与烯丙酯的氧化 Heck 偶联反应机理

Scheme 2 Mechanism for the Pd-catalyzed oxidative Heck cross coupling reaction of arene with allylic ester

在合成化学中, 烯丙酯类化合物通常用作良好的烯丙基化试剂而形成新的 $\text{C}-\text{C}$ 键^[13~15]. 然而, 烯丙酯作为偶联试剂参与 Heck 反应, 发生 $\beta\text{-H}$ 消除而非 $\beta\text{-OCOR}$ 消除的报道极为罕见^[16]. 2008 年, 焦宁等^[17]顺利实现了钯催化的芳基或烯基卤代物与烯丙酯的 Heck 偶联 (Scheme 3). 他们认为可能形成了下图中的 Pd 中间体, 使得该反应具有高度的区域选择性.

图式 3 Pd 催化芳基卤代物与烯丙酯的 Heck 反应

Scheme 3 Pd-catalyzed Heck reaction of aryl halide with allylic ester

随后该小组^[18]又顺利实现了芳基硼酸与烯丙酯的 Heck 偶联. 有意思的是, 在此基础上焦宁等^[19]发展了一种 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化芳烃与烯丙酯的氧化 Fujiwara-Moritani 偶联 (Eq. 1). 在这些体系中, 烯丙酯并没有发生酯基的脱除, 而是发生了 $\beta\text{-H}$ 消除. 与以往 Fujiwara 反应体系类似, 这些氧化脱氢偶联反应均需要过量的酸.

与此同时, 我们小组^[20]研究发现, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化, $\text{Ag}(\text{I})$ 作为氧化剂, 少量的 DMSO 作为配体, 无需添加酸, 在中性条件下, 一系列芳烃即可与烯丙酯或烯丙醚发生氧化脱氢偶联, 有效地构建多取代烯烃衍生物 (Eq. 2).

在此基础上, 进一步的研究表明, 强缺电子的多氟取代的芳烃, 也能在类似条件下, 与富电子烯烃发生有效的氧化脱氢偶联, 生成一系列多氟代芳基烯烃 (Eq. 3)^[21].

在该体系中, 我们还考察了多氟芳烃同时与富电子烯烃和缺电子烯烃的竞争反应, 结果只观察到了与富电子烯烃偶联的产物. 我们推测可能是生成的 $\text{FnArPdL}_2\text{X}$ 中间体碳中心相对缺电子, 因此不能与缺电子双键发生有效的加成 (Eq. 4).

值得指出的是, 在以往的 Fujiwara-Moritani 反应研究中, 一般只有富电子芳烃才能有效地与烯烃发生氧化脱氢偶联. 而缺电子芳烃与烯烃的氧化 Heck 偶联极少

被报道^[22,23]. Yu 等^[24]研究发现, 在适当的配体作用下, 缺电子芳烃也能与烯烃有效地发生氧化脱氢偶联(Eq. 5).

随后, 我们小组^[25]研究发现, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化, Ag_2CO_3 作为氧化剂, DMSO/dioxane ($V/V=5/95$) 的混合溶剂中, 某些杂环芳烃也能与羧酸烯丙酯或烯丙醚发生

氧化脱氢交叉偶联, 得到一系列杂环取代的烯烃衍生物(Eq. 6).

此外, 通过烯烃与烯烃的氧化脱氢偶联是构筑共轭二烯以及多烯烃类化合物最直接简便的方法. 在过去的几年里, 只有为数不多的几例顺利地实现了两种不同烯烃的直接交叉氧化偶联(Scheme 4)^[26-31]. 然而这些体系均存在一些需要改进之处. 例如: Ishii 等^[26]发展的体系只适用于缺电子烯烃丙烯酸酯类化合物与富电子烯烃的反应; 尽管 Loh 等^[27-29]发展的体系可以实现苯乙烯衍生物与缺电子烯烃的氧化偶联, 但是苯乙烯 α -位必须带有烷基或者酰胺基团; Yu^[30]以及 Glorius 等^[31]发展的体系也只能适用于带有某些特定官能团的烯烃底物分子.

因此, 开发更高效, 底物适用范围更广的烯烃与烯烃的氧化脱氢交叉偶联体系, 对合成 1,3-二烯及多烯烃类化合物是具有重要意义的. 在我们^[32]前期发展的钯催化芳烃与富电子烯烃的氧化 Heck 偶联体系基础上, 深入的研究表明, 在类似的反应条件下, 羧酸烯丙酯或烯丙醚类富电子烯烃能与未活化烯烃以及苯乙烯衍生物发生有效的氧化脱氢偶联, 从而顺利地构建一系列 1,3-二烯甚至多烯烃化合物(Eq. 7). 从 Eq. 7 可以看出, 在我们发展的体系中, 苯乙烯、萘乙烯、杂环芳基乙烯以及简单未活化的脂肪烯烃均能发生有效偶联. 此外,

图式 4 过渡金属催化烯烃与烯烃的氧化脱氢交叉偶联

Scheme 4 Transition-metal-catalyzed oxidative dehydrogenative cross coupling reaction of alkene with alkene

这些烯烃除了能与富电子烯烃作用,也能与缺电子的丙烯酸酯类化合物发生脱氢偶联.因此,我们考察了该体系中富电子烯烃与缺电子烯烃的分子间及分子内竞争反应.结果表明,在该反应条件下,苯乙烯与烯丙酯或丙烯酸酯反应的速率差别不大.最后,分子间氘代动力学(KIE)实验表明($K_H/K_D=6.6$),芳基烯烃中的 C—H 键断裂可能为此过程的决速步骤.

综上所述,过渡金属催化的芳烃/烯烃与烯烃的氧化脱氢偶联在构建多取代烯烃上,被证明是十分简洁高效的.尤其对于富电子烯烃如羧酸烯丙酯类化合物参与的氧化 Heck 反应,不仅在较大程度上拓宽了 Heck 反应的底物范围,而且酯基的有效保留,为进一步的官能团化提供了更多的可能.我们认为,寻求更高效的配体以提高选择性以及发展更绿色的终端氧化剂如氧气等,将是该领域今后的研究重点.

作者简介

尚筱洁, 2003 年毕业于兰州交通大学, 获学士学位; 2007 年毕业于兰州大学, 获硕士学位; 2013 年毕业于兰州大学, 获理学博士学位; 2013 年进入甘肃农业大学工作. 研究兴趣为环境友好的化学转化.

柳忠全, 2000 年毕业于兰州大学, 获学士学位; 2003 年和 2005 年于兰州大学有机化学专业分别获得理学硕士和博士学位; 2007 年牛津大学博士后研究人员; 2009 年回到兰州大学任教至今, 2014 年提升为教授. 研

究兴趣为自由基化学、C—H 键活化以及自由基和单电子转移反应机理研究.

References

- [1] (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1973**, 524.
(b) Yang, X.-M.; Ma, S.; Du, Y.-N.; Tao, Y.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2325 (in Chinese).
(杨晓梅, 马莎, 杜艳妮, 陶云海, 有机化学, **2013**, 33, 2325.)
(c) Li, H.; Ding, C.-H.; Xu, B.; Hou, X.-L. *Acta Chim. Sinica* **2014**, 72, 765 (in Chinese).
(李浩, 丁昌华, 许斌, 侯雪龙, 化学学报, **2014**, 72, 765.)
- [2] Fujiwara, Y.; Jia, C. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 319.
- [3] Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 633.
- [4] Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.
- [5] Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.
- [6] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
- [7] Satoh, T.; Miura, M. *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 11212.
- [8] Shang, X.; Liu, Z.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3253.
- [9] Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2010**, 327, 315.
- [10] Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, 486, 518.
- [11] Tang, R.-Y.; Li, G.; Yu, J.-Q. *Nature* **2014**, 507, 215.
- [12] Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5738.
- [13] Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385.
- [14] Tsuji, J. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1539.
- [15] Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3163.
- [16] Pan, D.; Jiao, N. *Synlett* **2010**, 1577.
- [17] Pan, D.; Chen, A.; Su, Y.; Zhou, W.; Li, S.; Jia, W.; Xiao, J.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4729.
- [18] Su, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2980.
- [19] Pan, D.; Yu, M.; Chen, W.; Jiao, N. *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 1090.
- [20] Shang, X.; Xiong, Y.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Liu, Z.-Q. *Synlett* **2012**, 23, 259.
- [21] Li, Z.; Zhang, Y.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2012**, 14, 74.
- [22] Zhang, X.; Fan, S.; He, C.-Y.; Wan, X.; Min, Q.-Q.; Yang, J.; Jiang, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4506.
- [23] Ye, M.; Gao, G.-L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6964.
- [24] Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5072.
- [25] Zhang, Y.; Li, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2012**, 14, 226.
- [26] Hatamoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4623.
- [27] Xu, Y.-H.; Lu, J.; Loh, T.-P. *J. Am. Soc. Chem.* **2009**, 131, 1372.
- [28] Xu, Y.-H.; Wang, W.-J.; Wen, Z.-K.; Hartley, J. J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3504.
- [29] Xu, Y.-H.; Chok, Y. K.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1822.
- [30] Yu, H.; Jin, W.; Sun, C.; Chen, J.; Du, W.; He, S.; Yu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5792.
- [31] Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 7167.
- [32] Zhang, Y.; Cui, Z.; Li, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1838.

(Qin, X.)