有机化学

Youji Huaxue

Chinese Journal of Organic Chemistry

金属有机化学专辑

第 37 卷 第 5 期 Vol. 37 No. 5 2017

ISSN 0253-2786

中国化学会 主办
中国科学院上海有机化学研究所

安耐吉化学-缔造中国化学试剂高端品牌

- 安耐吉化学 (Energy Chemical) 是萨恩化学技术(上海)有限公司的自主试剂品牌。
- 以专业技术为主体，集化学产品的研发、制造、经营于一体。凭借强大的全球化学资源整合能力，专业的质控管理体系以及人性化的服务模式，尤其擅长小分子药物中间体、催化及反应试剂、有机膦配体等系列产品。
- 总部位于上海，建有国内首家控温、控湿、无尘化学品专业库房，在北京、上海、广州等地均设有分支机构。
- 可立即供应的常备库存达20,000余种，为科学研究乃至工业化生产的各个阶段提供品质卓越的高品质化学产品。

公司新地址：上海市浦东新区环科路515号1号楼1206室
购买试剂热线：400-005-6266
公司网址：www.energy-chemical.com

SepaBean™ machine 独特的快速液相色谱系统

三泰科技（常州）有限公司专利产品 专利号ZL2012 1032 0096.0

便捷的操作界面

可以通过平板电脑及手机等移动设备直接控制系统和功能操作

省时，省心，省力

色谱柱管理系统

专用的色谱柱具有唯一的RFID标识，可通过电子标签跟踪和管理色谱柱的使用历史，有助于多次使用

追踪相同色谱峰

试管架带彩色馏分收集显示屏方便识别追踪相同的色谱峰

应用领域：有机合成、天然药物化学、材料化学等领域的分离纯化过程

内置化学知识库

强大的内置化学知识库，每一次的分离纯化都可以变成经验和知识

还在使用玻璃柱做过柱分离纯化？

使用SepaBean™ machine，解放你的双手，帮您节省溶剂！

三种优惠方案，还能免费试用，更有惊喜“学院价”等你来！

SepaBean™ machine 贵吗？

有了“分离豆配额”，实际成交价非常低了，不要太划算啊。

SepaFlash®

高效系列
快速分离柱

键合相
快速分离柱

十三年专注快速分离柱
值得信赖的国际品牌
江苏省科技厅认定“高新技术产品”

iLOK系列
快速分离柱

标准型
快速分离柱

中国制造

试用/订购热线：400-625-6090
在线商店：www.chembeango.com

三泰科技（常州）有限公司 成立于2004年，是一家致力于开发和应用分离纯化技术的高科技企业。公司的产品和服务主要应用于生物医药、天然产物、精细化工和石油产品等领域。

CHEMICAL
SERVICE

工厂直供试剂
真实 | 优质 | 平价

贵金属催化剂 有机配体 工厂直供

12012-95-2

12092-47-6

12112-67-3

12148-71-9

12150-46-8

1291-32-3

1295-35-8

131274-22-1

14243-64-2

13965-03-2

14221-01-3

12354-84-6

武林至尊

宝刀屠龙

号令天下

莫敢不从

倚天不出

谁与争锋

10万元现金大奖 舍我其谁

即日起

1. 发表Science, Nature期刊论文奖励10万元大奖
2. 发表JACS, Angew.Chem. Int.Ed.奖励1000元
3. Chemical Service将于每年的3、4月期间颁发10万元大奖

活动细则, 详见Chemical Service官网
或致电客服电话: 021-6070-2684

1000元优惠券 等你来拿

新用户注册即送100元×10张优惠券, 满500立减100, 减! 减! 减!

国内领先 国际品质

专注金属催化剂及膦配体10年

Ru	Rh	Pd	Ir	N
Au	Pt	P	S	Li

50^亩

生产基地，公斤到吨级生产能力

LC

洁净车间

ICP-MS

江苏欣诺科催化剂有限公司

前 言

中国化学会第十九届全国金属有机化学学术讨论会于2016年10月28~31日在浙江大学紫金港校区体育馆成功举行。本届会议由中国化学会主办,浙江大学化学系、浙江省化学会和中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室共同承办,并得到国家自然科学基金委与浙江省科协的资助。本届会议云集了我国金属有机化学界的著名专家学者以及广大研究生约1500人,其中包括8位院士、25位国家杰青等著名专家学者,另外,还邀请了美国、香港以及新加坡的著名化学家。与会代表围绕金属有机化学研究的前沿科学问题展开热烈交流,展示最新研究成果、展望学科未来,极大地促进了我国金属有机化学研究的进一步发展。

本届会议共收到会议论文549篇,参会代表们围绕金属有机化学研究的前沿科学问题,以大会报告、邀请报告、口头报告和墙报展等进行了形式多样、丰富多彩交流。会议共安排了5个大会报告、1个黄耀曾金属有机化学终身成就奖获奖报告、2个黄耀曾金属有机化学奖获奖报告、25个邀请报告、24个口头报告以及317个墙报展。会议的成功举办,也获得中国化学会的赞誉,并授予本次会议承办单位“优秀学术交流组织奖”。本届会议还得到了国家自然科学基金委员会、浙江省科协和26家相关领域企业和公司的赞助与支持,在此表示衷心地感谢!

为了支持我国金属有机化学的发展,集中展示我国金属有机化学研究的最新成果,《有机化学》编辑部于2017年5月出版一期“金属有机化学专辑”。该专辑共录用稿件29篇,其中综述与进展8篇,研究论文14篇,研究简报6篇,研究通讯1篇。感谢《有机化学》编辑部对本专辑按时出版所付出的辛劳!萨恩化学技术(上海)有限公司、苏州欣家园化学科技有限公司、江苏欣诺科催化剂有限公司、三泰科技(常州)有限公司对本专辑印刷出版提供了大力支持,在此也深表感谢!

中国化学会第十九届全国金属有机
化学学术讨论会组委会主席

《有机化学》主编

烷基 Heck 反应研究进展

董旭^{a,b} 侯永正^a 孟凡威^a 刘洪波^a 刘会^{*a,b}^(a) 湖南大学材料科学与工程学院 长沙 410082)^(b) 山东理工大学化学与工程学院 淄博 255049)

摘要 在最近几年, 钯催化的烷基 Heck 反应在构建 C(sp³)—C(sp²)键领域被越来越多的化学工作者所关注. 该综述总结归纳了涉及钯催化的烷基 Heck 型反应, 主要分为分子内反应和分子间反应两大部分介绍, 并详细讨论了多数转化的反应机理. 希望通过该综述让更多的化学工作者了解钯自由基参与的 Heck 反应, 并促进该领域的发展.

关键词 钯催化; 自由基; Heck 反应; 烷基卤化物

Recent Advances on Alkyl-Heck Reaction

Dong, Xu^{a,b} Hou, Yongzheng^a Meng, Fanwei^a Liu, Hongbo^a Liu, Hui^{*a,b}^(a) College of Materials Science and Engineering, Hunan University, Changsha 410082)^(b) School of Chemical Engineering, Shandong University of Technology, Zibo 255049)

Abstract Recently, palladium-catalyzed alkyl-Heck reaction causes more attentions due to the wide application in the construction of C(sp³)—C(sp²). This review gives an up-to-date overview of alkyl-Heck reaction involving palladium radical intermediates, which are sorted in two categories of intramolecular reactions and intermolecular reactions. For most of these transformations, the plausible mechanisms are demonstrated in details. Clarification of these issues is the key point for understanding the palladium radical involved alkyl-Heck reactions and developing new high performance methodologies.

Keywords Pd-catalyzed; radical; Heck reaction; alkyl halide

在过去几十年中, 钯催化的反应体系已经成为现代学术和工业研究中应用最广泛的合成工具之一^[1], 并被广泛地应用在制备精细化学品、药物活性化合物、农业化学品、先进材料以及天然产物合成等方面^[2]. 基于三大金属偶联反应的重要性, Heck 以及 Suzuki 和 Negishi^[3] 被授予了 2010 年的诺贝尔奖. 通常情况下, 钯以三种氧化价态出现: Pd(0), Pd(II)和 Pd(IV). 其中 Pd(0)/Pd(II)循环在各种偶联反应中, 如 Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira, Buchwald-Hartwig, Wacker 氧化和烯丙基乙酸化反应, 是相当普遍的. 此外, Pd(II)/Pd(IV)循环也在强氧化剂的条件下得以充分应用. 这两种催化循环都是经历双电子转移过程, 最后通过还原消除而完成构键^[4]. 而经历单电子转移的, 也就是涉及 Pd(I)和 Pd(III)的自由基反应, 正受到越来越多化学工作者的关注.

根据现已有的报道和研究结果, 非活化烷基卤代烃

在 Pd(0)作用下, 可以引发产生烷基自由基. 但是, 与 C(sp²)—X 相比, C(sp³)杂化的卤代烃与 Pd(0)进行氧化加成难度较大, 导致反应需要比较苛刻的催化条件, 比如需要特殊的催化剂、配体、高温、高压条件等.

在 2014 年, Studer 和 Curran 报道了一篇名为“电子是一种催化剂”的综述^[5], 更为简明地阐述了有机合成中自由基反应还原氧化催化的概念. 多种过渡金属, 如镍、铁、铜、钌和铱, 都可以很容易地诱导自由基过程^[6], 然而, Pd 催化的自由基反应还没有得到很好的开发. 近年来, 研究者发现, 零价钯与烷基卤代烃作用可以经历自由基型反应途径, 不仅解决了双电子氧化加成困难的问题, 而且可以成功抑制 β -H 消除, 实现各类偶联转化. 关于钯催化的单电子转移过程的发展已经显著增加, 尤其是钯催化的烷基 Heck 反应, 这些新方法的发展显著地扩大了钯催化反应的范围. 本文主要根据分子

* Corresponding author. E-mail: huiliu1030@sdu.edu.cn

Received February 26, 2017; revised March 23, 2017; published online April 13, 2017.

Project supported by the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2016M590736) and the Special Funding for Postdoctoral Innovation Project of Shandong Province (No. 201501002).

中国博士后科学基金(No. 2016M590736)和山东省博士后创新项目专项资金(No. 201501002)资助项目.

内反应和分子间反应, 对钯催化的烷基 Heck 反应进行了归纳和总结, 并对相应的反应机理进行了讨论。

1 分子内的烷基 Heck 反应

2007 年, Fu 课题组^[7]首次实现了一例钯催化含有 β 氢的非活化烷基卤代物的分子内 Heck 反应(Scheme 1), 并使用了氮杂环卡宾(NHC)类的配体来抑制 β 氢的消除。在立体化学实验中, 氘标记的底物 **3** 在标准反应条件下生成了单一的非对映异构体 **4**, 该实验结果与 S_N2 氧化加成的反应机理一致。此外, 他们并未再深入做机理探究实验, 仅仅是提出了一个传统的钯催化 S_N2 氧化加成反应路线。

图式 1 钯催化非活化烷基卤代物的分子内 Heck 反应
Scheme 1 Pd-catalyzed intramolecular Heck reactions of unactivated alkyl halides

Bloome 和 Alexanian^[8]报道了一例钯催化非活化烷基碘的羰基化 Heck 型环化反应(Eq. 1)。一级和二级碘化物都可以通过该方法转化为一类 α,β -不饱和羰基化合物。向体系中添加四甲基哌啶氧化物(TEMPO) (1.0 equiv.), 除了能获得两种 Heck 产物之外, 还在核磁氢谱中观察到了 TEMPO 加成物 **8**, 说明在该转化中可能存在碳中心的自由基。

随后 Alexanian 课题组^[9]又在 2011 年实现了钯催化

非活化烷基碘化物的分子内与分子间的 Heck 反应(Scheme 2)。他们通过添加自由基捕获剂 TEMPO, 成功地以 24% 的产率分离到了 TEMPO 加成物 **15**, 证明了碳中心自由基的存在, 且在该体系中并未发现烷基 Heck 型的产物。因此, 他们提出了一个杂化的金属有机化物的自由基反应机理, 如 Scheme 3 所示: 在 Pd(0) 的作用下, 通过单电子转移产生碳中心自由基 **17**, 随后环化生成二级自由基 **18**。中间体 **18** 重新捕获到 Pd(I) 形成二价钯化合物 **19**, 最后 β 氢消除给出目标产物以及重生 Pd(0)。

Gevorgyan 等^[10]在 2014 年报道了一例分子内 *endo* 选择性的碘甲基硅烷醚与双键的烷基 Heck 型反应(Eq. 2), 甲硅烷基链的乙烯基酚类化合物或脂肪族链烯醇类化合物都可以高选择性地转化为 *endo* 型环化产物。该方法不仅可以适用于 7-*endo* 型的环化反应, 也可以提供 8-*endo* 和 9-*endo* 型的环化产物。然而, 如果烯烃的 β 位有取代基时, 则不会生成 *endo* 型产物, 而是生成 *exo-trig* 型的环化产物。可能的反应机理如 Scheme 4 所示: 在 Pd(0) 的作用下, 碳碘键发生均裂生成自由基中间体 **24**。若是烯烃的 β 位有取代基, 则生成 6-*exo-trig* 型环化产物 **29**。若 β 位没有取代基, 则按 *endo-trig* 型的环化方式生成环化中间体 **25**, 随后与 Pd(I) 生成产物烷基钯中间体 **26**。选择性地消除 H_b 或 H_a , 分别生成最终的高烯丙基硅烷 **27** 或烯丙基硅烷 **28**。

图式 2 Alexanian 课题组的钯催化非活化烷基碘化物的 Heck 型反应

Scheme 2 Alexanian's Pd-catalyzed Heck-type reactions of unactivated alkyl iodides

图式 3 涉及金属有机化合物-自由基过程的内环化反应机理图

Scheme 3 Possible mechanism for the carbocyclization via an organometallic-radical process

最近, Liu 课题组^[11]实现了一例钯催化分子内 6-*endo* 型的烷基 Heck 反应(Eq. 3), 通过该方法可以高效地制备 5-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶类化合物, 该结构广泛存在于活性分子之中. 研究者以氘代底物为例, 详细的分析了可能的反应机理, 如 Scheme 5 所示: 氘代底物 **32** 在 Pd(0) 的作用下产生烷基自由基中间体 **33** (Path a), 随后经过 6-*endo* 型环化生成三级苄基自由基 **34**. 随后

图式 4 钯催化硅甲基化合物 Heck 反应的机理图

Scheme 4 Possible mechanism for the Pd-catalyzed silylmethyl Heck reaction

图式 5 6-endo 型烷基 Heck 反应的可能反应机理

Scheme 5 Proposed reaction mechanism for 6-endo alkyl-Heck reaction

存在两种可能的反应途径：一是与 Pd(I) 生成烷基钯中间体 **35**，随后发生 β 氢或 β 氘消除；二是由 $\bullet$ PdI 直接攫氢，两种反应途径都最终生成氘侵蚀产物 **36**。此外，传统的钯催化也可能实现该转化 (Path b)，但最终产物 **39** 的氘代率会完全保留。随后的氘代实验中产物的氘代率被侵蚀，而且向体系中添加 TEMPO 时可以获得 TEMPO 加成物，都支持自由基的反应途径。

2 分子间的烷基 Heck 反应

Reutrakul 等^[12]在 2012 年报道了一例[(溴代三氟甲基)-磺酰基]苯与烯烃的偶联反应，通过该转化可以制备一系列 α -烯基-/ α -杂环芳香基-取代的 α,α -二氟甲基苯磺类化合物 (Eq. 4)。这是一个在烯烃上引入(苯磺酰基)二氟亚甲基基团的好方法，但其转化率还需进一步优化。

Alexanian 课题组^[13]在 2013 年报道了一例钯催化烷基碘与烯烃的分子间 Heck 反应 (Eq. 5)，含有 β 氢的一级

与二级非活化碘化物都可以顺利地进行该转化。在烷基 Heck 型偶联反应中，该方法首次实现了烷基碘与非苯乙炔类烯烃的偶联。假定的反应机理如 Scheme 6 所示：通过单电子氧化加成形成碳中心自由基 **47**，随后与烯烃的加成生成二级碳自由基 **49**。再重新捕获到 Pd(I) 形成二价钯配合物 **50**，最后 β 氢消除生成偶联产物 **51**。研究者还对该转化的立体化学进行了考察，*exo*-2-降冰片烯碘化物 **53** 可以提供专一的 *exo* 型取代的产物 **54**，非对映异构体环状底物 **56** 通过该转化后立体性被侵蚀，都支持单电子反应路线。

Zou 和 Zhou^[14]在 2014 年完成了一例苯乙烯衍生物与烷基碘化物的分子间 Heck 反应 (Eq. 6)，该烷基碘化物同样可以是一级或二级卤代烃。该转化也是以 Pd(0) 启动的单电子转移过程 (Scheme 7)，先形成烷基自由基 **62**，然后与苯乙烯 **63** 加成形成苄基自由基 **64**。随后与 (L)XPd(I) 生成金属有机化合物 **65**，最后 β 氢消除给出 Heck 产物 **66**。自由基捕获剂 TEMPO 可以抑制该转化，并能获得 TEMPO 加成物，说明该反应包含自由基过程。

图式 6 可能的反应路线以及立体化学研究

Scheme 6 Proposed pathway and investigation of the stereochemistry

研究者还研究了环己基碘与苄基碘对烯烃的竞争反应。如果该转化是经历自由基加成、原子转移形成苄基碘衍生物,再消除成 Heck 产物的话,那么“中间体”苄基碘化物 **68** 应该很容易在该体系中转化为 **70**。然而,在该体系中仅仅得到了 41% 的消除产物 **70**,说明苄基碘化物并不是该转化的中间体,从而排除了两步的消除路线。

2015 年, Zhang 课题组^[15]完成了一例使用氟烷基溴对烯烃的 Heck 型氟烷基化反应(Eq. 7)。该方法适用范围广,转化效率较高,此外,该方法还能以较好的产率实现生物活性化合物后期的氟烷基化(**75**, **76**)。初步的机理探索实验证明:该反应中存在由 Pd/Xantphos 引发

图式 7 可能的反应机理及竞争反应

Scheme 7 Possible mechanism and competitive reaction

的氟烷基自由基中间体的。

3 烷基卤化物与烯烃的反应

3.1 原子转移反应

20 世纪 80 年代, Mori 和 Ban 等^[16]在 Pd(0) 的催化下实现了不饱和 α -碘代羰基化物的烯-碘代环化反应,但

其反应机理尚不明确. Curran 和 Chang^[17]在 1990 通过使用催化量的六丁基二锡或 Pd(0)来比较 α -碘羰基化物的环化与 γ -碘羰基化物的环化, 研究了该类卤代环化反应的机理. 碘代酯化物 **77** 通过钯或锡催化环化可以以较高产率获得 *cis/trans*-**78** 和 *cis/trans*-**79** 的混合物(Eq. 8), 两个体系的粗反应混合物核磁氢谱基本相同, 并且产物的比例和产率也相同, 说明钯催化剂并没有像其他有机金属反应中 Pd(0)那样起氧化加成的作用, 反而扮演了类似自由基引发剂的角色. 此外, 如 Eq. 9 所示, 在 $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ 或 Pd(0)作催化剂时, 碘代丙二酸酯 **80** 所生成产物的比率也是相同的. 然而, 并没有结果表明烯丙基碘化物的反应途径中包含自由基过程.

1985 年, Tsuji 等^[18]报道了一例通过 CCl_4 或 BrCCl_3 的碳卤键均裂来实现末端烯烃的碳卤化反应(Eq. 10). 在该反应体系中, CO 的反应氛围可以加快反应速度, 而 NaOAc 和 K_2CO_3 这一类的碱可以提高产率. 当烯烃化合物带有酯基、酮或是醚键等结构时, 可以以优秀的产率拿到目标产物. 当在高压 CO 氛围下进行反应时, 除了能获得加成产物之外, 还存在酯化产物^[19]. 而在 2002 年, Oshima 课题组^[20]也报道了一例 Pd(0)催化的末端烯烃与 BrCCl_3 的反应, 该反应在室温下进行, 以水作溶剂, 并在 2 h 内反应结束, 他们发现表面活性剂降低了反应的效率, 表明异相水性体系也可以是不溶于水的底物的优良反应介质.

推测的单电子转移反应机理如 Scheme 8 所示: 首先是多卤烷烃 **84** 的碳卤键在零价钯的作用下发生均裂, 生成一个三氯甲基自由基 **86**, 该自由基随后对烯烃加成, 生成新的自由基中间体 **87**, 中间体 **87** 可以从卤代烷或是 PdX 化合物中攫取一个卤素原子从而形成目标化合物 **85**.

图式 8 钯催化末端烯烃碳卤化的反应机理

Scheme 8 Proposed mechanism for Pd-catalyzed carbohalogenation of terminal alkenes

Chen 等^[21]于 1988 年报道了一例由 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 引发的氟烷基碘对烯烃的加成反应(Scheme 9), 该反应仅需非常低的催化剂用量, 就可以在室温下以优秀的产率获得加成产物, 且不需要任何溶剂. 他们制备并分离到了由 Pd(0)和 $\text{C}_2\text{F}_5\text{I}$ 通过氧化加成形成的钯化合物 $\text{C}_2\text{F}_5\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$, 并通过 X 光结晶学对其进行了表征, 然而, 该钯化合物并不能与烯烃发生反应, 所以 $\text{C}_2\text{F}_5\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 并不是该反应的中间体, 排除了氧化加成的反应途径. 当体系中存在自由基捕获及 α -苯基-N-4-丁基硝酮时, $\text{Cl}(\text{CF}_2)_4\text{I}$ 与 Pd(0)反应的电子顺磁共振实验有明显信号, 证明反应体系中存在 R_F 自由基. 因此, 他们提出了一个 Pd(0)催化的包含自由基过程反应途径: 由 Pd(0)启动反应, 生成一个氟烷基自由基 **91**, 随后对双键加成, 生成二级自由基中间体 **92**, 该自由基与 Pd(I)I 重新聚合, 形成碳碘化产物 **90**. 相比吸电子基团, 含有供电子基的烯烃属具有更好的反应性. 非末端烯烃的反应转化率非常低, 氟烷基溴化物不能与烯烃进行该转化. 随后在 1995 年, Burton 等^[22]也报道了两例相似的末端烯烃的碳碘化反应(Scheme 10), 他们分别以碘代二氟甲基磷酸酯和碘代二氟甲基酮为底物与末端烯烃反应, 高效地制

备一系列官能团化的 α,α -二氟磷酸酯/酮类化合物。

图式 9 Pd(0)催化的氟烷基碘化物与烯烃的加成

Scheme 9 Pd(0)-initiated addition of fluoroalkyl iodides to alkenes

图式 10 Pd(0)催化的碘代二氟甲基磷酸酯和碘代二氟甲基酮与烯烃的加成

Scheme 10 Pd(0)-catalyzed addition of iododifluoromethylphosphonates and iododifluoromethyl ketones to alkenes

在过去几年中, Lautens^[23]、Doyle^[24]以及 Tong^[25]课题组分别报道了几例钯催化烯烃的碳碘化反应, 这些反应都是经历传统的 Pd(0)/Pd(II)的催化途径来完成碘转移过程。在这些报道中, Tong 课题组有一例 Pd(0)催化 (Z)-1-碘-1,6-二烯的碘转移环异构化反应 (Eq. 11)。Pd(OAc)₂ 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf)的催化组合不仅是该反应的最优条件, 随后碘原子的不规则加成还证明其可以引发自由基的转移。具有氮桥和氧桥骨架结构的底物都能以高产率转化为环化异构产物。R¹ 为烷

基或芳基的底物都能很好地适应该转化, 然而 R² 位置有官能团时会使得该转化的反应性降低。通过多次的氘代实验 (Scheme 11), 研究者发现在烷基碘化物生成之后, 会存在一个自由基过程的氘的加扰, 并且当体系中存在自由基捕获剂 TEMPO 时, 则不会发生氘的加扰, 说明该自由基过程被抑制。

Entry	Time/h	100 recovery/%	Product	Isolated yield/%
1	2	33	a (x = 75, y = 0)	60
2	6	20	b (x = 73, y = 2)	64
3	10	5	c (x = 71, y = 4)	75
4	16	0	d (x = 58, y = 17)	79
5	24	0	e (x = 40, y = 35)	72

图式 11 氘加扰实验

Scheme 11 Deuterium scrambling experiments

该反应可能的机理如 Scheme 12 所示: 首先 Pd(0) 对烯基碘氧化加成, 随后是双键的插入和 C(sp³)—I 键的还原消除, 即可得异构化产物 106。而在 Pd(OAc)₂/dppf 的条件下, 烷基碘化物 106 会存在一个可逆的自由基过程。该工作深入研究了 C(sp³)—I 键的形成, 为钯催化碳碘键的构建做出了突出贡献。

2012 年 Jiang 等^[26]使用了与 Tong 课题组相同的条件, 实现了非活化烷基碘化物的分子内碘转移自由基环化反应 (Scheme 13), 以 5-己烯碘为原料制备一系列含五元杂环的烷基碘衍生物。在该转化中, C(2)和 C(4)位置具有非常好的官能团兼容性, 但通过该方法不能制备

图式 12 钯催化碘转移环异构化反应的可能机理

Scheme 12 Proposed mechanism for Pd-catalyzed iodine atom transfer cycloisomerization

六元或七元环的产物。研究者通过添加自由基捕获剂 TEMPO 成功分离到了 TEMPO 加成物, 证明了该反应中包含自由基过程。因此提出了一个非混合金属有机化物-自由基的反应机理, 如 Scheme 14, 路线 a 所示: 底物 **113** 在 Pd(0) 存在的条件下, 通过单电子转移过程, 释放出一分子的 L_nPdI 并形成一个碳中心的自由基 **114**, 该中间体随后发生分子内自由基加成生成一个新的碳中心自由基 **115**, 最后重新攫取 L_nPdI 中的碘原子生成碘转移产物并重生催化剂。而混金属有机化物-自由基的路线(path b)也可以生成碘转移产物, 但因为烷基钯化合物 **117** 的 β 氢消除速度非常快, 很难通过还原消除来形成产物 **116**, 因此反应经历路线 b 的可能性很低。该研究首次提出了混合金属有机化物-自由基反应机理的概念。

含有炔烃结构的化合物也能够参与此类原子转移的自由基环化反应, 在 2013 年, Monks 和 Cook^[27] 就报道了一例钯催化的串联环化碘转移反应, 将链状的二级碘化物转化为并环的一级碘化物, 同时可以将炔烃部分转化为四元取代的烯烃(Eq. 12)。研究表明, 体系中存在过量碘的时候会使反应终止, 而 Cs_2CO_3 在还原 Pd(II) 的同时能够有效地防止 $[Pd(PPh_3)_2I_2]$ 沉淀析出。由于产物的外消旋性, 排除了 S_N2 氧化加成的反应路线, 但非对映异构体的比例又受磷配体的影响, 证明该反应并不是单纯的自由基过程。因此, 基于初步的实验结果, 研究者提出了如 Scheme 15 所示的反应机理: Pd(0) 首先起到自由基引发剂的作用, 攫取碘原子使碳卤键断裂, 生成一个二级自由基中间体 **122**, 随后的自由基加成环化得到中间体 **123**, 最后在 Pd(I)I 的协同作用下构建并环结构, 完成碘原子转移。

最近, Tong 课题组^[28] 在使用 $Pd(cod)Cl_2/IMes$ ($cod =$

图式 13 钯催化非活化烷基碘化物的原子转移自由基环化反应

Scheme 13 Pd-catalyzed atom transfer radical cyclization of inactivated alkyl iodides

图式 14 非活化烷基碘化物的原子转移自由基环化反应的可能机理图

Scheme 14 Proposed mechanism for atom transfer radical cyclization of inactivated alkyl iodides

图式 15 烯炔底物碘转移环化反应的推测性反应机理

Scheme 15 Possible mechanism for iodine transfer reaction of alkyne-containing substrates

1,5-cyclooctadiene; IMes = 1,3-dimesitylimidazolium chloride)催化组合的条件下,实现了 *N*-烯丙基- α -氯胺类化合物的原子转移自由基环化反应,提供了一种合成 β -碘甲基- γ -内酰胺类化合物的新方法(Scheme 16)。当向体系中添加 3.0 equiv. TEMPO 时,整个转化被完全抑制,且当使用化学当量的催化剂时,可以以 55% 的产率分离到 TEMPO 加成物 **128**。这些实验结果都说明该转化经历自由基过程。

1.2 羰基化反应

1995 年, Miyaura 等^[29]报道了一例钯催化 6-碘-1-己烯类化合物的分子内环化、羰基化偶联反应(Eq. 13)。该环化只能固定生成五元环产物,产率较高。碘化物对 Pd(0)的氧化加成可以使底物先发生环化,再与 CO 和硼试剂偶联。

随后在 2002 年, Ryu, Komatsu 等^[30]在 Pd(0)和光的双催化条件下完成了对 4-烯基碘化物的环化、二重羰基化反应(Scheme 17)。在该转换中,当使用二级碘化物代替一级碘化物做底物时,所获得的产物为立体异构体,说明该反应包含自由基过程。他们所提出的机理如图所示:底物 **132** 在 Pd(0)与光照的条件下生成一个烷基自由基中间体 **134**,随后依次经过 CO 加成、5-*exo*-trig 型自由基环化、再次 CO 加成,生成酰基自由基 **137**。随后重新捕获 Pd(I)得到酰基钯中间体 **138**,最后在丁醇存在的条件下生成最终产物。

2011 年, Ryu 课题组又将分子内^[30]的羰基化反应发展为分子间^[31]反应,实现了一个四组分的偶联反应,在 Pd 以缺电子的烷基碘化物、烯炔、CO 和醇类为原料,合成一系列官能团化的酯类化合物(Eq. 14)。该转化中所用的碘代烷烃必须是有吸电子基活化的碘化物。可能的反应机理如 Scheme 18 所示:由 Pd(0)启动反应,通过单电子转移可生成烷基自由基 **144**,随后对烯炔加成生成

图式 16 钯催化 *N*-烯丙基- α -氯胺类化合物的原子转移自由基环化反应

Scheme 16 Pd(0)-catalyzed atom transfer radical cyclization of *N*-allyl- α -chloroamides

新的烷基自由基中间体 **146**。随后被一氧化碳和醇类捕获,得到最终的产物 **150**。另外,在此体系中还可能存在其他两种反应,一是自由基 **146** 可以捕获到 Pd(I)生成 Pd(II)物种,二是自由基 **146** 可以直接攫取碘原子生成碘代烷 **147**。然而,在体系中并没有发现 β 氢消除产物,因此这两种路线的存在的可能性非常低。

Bloome 和 Alexanian^[32]报道了一例钯催化非活化烷基碘的羰基化 Heck 型环化反应(Eq. 15)。一级和二级碘化物都可以通过该方法转化为一系 α,β -不饱和羰基化合物。向体系中添加 TEMPO(1.0 equiv.),除了能获得少

图式 17 钯/光催化 4-烯基碘的羰基化环化反应

Scheme 17 Pd/light-induced cyclizative carbonylation reactions of 4-alkenyl iodides

量产物之外, 还在核磁氢谱中观察到了 TEMPO 加成物 **154**, 说明在该转化中可能存在碳中心的自由基。

4 结论与展望

综上所述, 烷基 Heck 反应主要分为分子内反应与分子间反应两大类, 相应的反应机理研究都取得了一定进展。该综述总结了 Pd 自由基参与的 Heck 型相关反应以及形式上插入烯烃反应的最新进展, 为了使读者更好地深入理解这一领域, 详细地介绍了反应机理。目前, 在钯催化的烷基 Heck 反应中, 转化基本都是将烷基卤化物引发为烷基自由基来启动反应, 随后再对双键加

图式 18 四组分偶联反应机理

Scheme 18 Proposed mechanism for the four-component coupling reaction

成。与 Pd(0)/Pd(II) 的催化领域相比, 可能是因为 Pd(I) 的自由基反应比较难以控制, 因而被化学家们探索和应用得比较少。然而, 在此类自由基反应中, 并不需要使用昂贵或毒性的自由基引发剂, 因此探索此类方法学还是极具应用前景的。目前, 如何改善钯自由基的引发条件, 在反应中调控顺反异构构型, 构建手性中心, 以及探索化学选择性, 都是极具挑战性、并亟待解决的课题。在此, 我们希望能看到在该领域中涌现出更多优异的合成

方法学.

References

- [1] For selected reviews of palladium-catalyzed coupling reactions, see: (a) Tucker, C. E.; de Vries, J. G. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 111.
(b) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
(c) Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2005**, 431.
(d) Frisch, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
(e) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; MorenoManas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.
(f) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
(g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047.
(h) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
(i) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
(j) Molnar, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251.
(k) Negishi, E.-I.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd, Eds: de Meijere, A.; Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**, Vol. 1, pp. 815~882.
(l) He, L.; Gu, M.; Wang, D.; Zhao, L.; Wang, M. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1018 (in Chinese).
(何玲, 顾梦迪, 王德先, 赵亮, 王梅祥, 化学学报, **2015**, *73*, 1018.)
(m) Lu, P.; Feng, C.; Luo, D. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1315 (in Chinese).
(鲁平, 冯超, 罗德平, 化学学报, **2015**, *73*, 1315.)
(n) Shang, X.; Liu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 522 (in Chinese).
(尚筱洁, 柳忠全, 有机化学, **2015**, *35*, 522.)
(o) Zhao, X.; Chang, H.; Li, X.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 478 (in Chinese).
(赵晓霞, 常宏宏, 李兴, 魏文珑, 有机化学, **2015**, *35*, 478.)
(p) Hao, E.; Jiang, X.; Fu, D.; Wang, D.; Xie, M.; Qu, G.; Guo, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2746 (in Chinese).
(郝二军, 蒋小涵, 付丹丹, 王东超, 谢明胜, 渠桂荣, 郭海明, 有机化学, **2016**, *36*, 2746.)
(q) Liu, C.; Liu, G.; Zhao, H. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 1048.
- [2] (a) Zapf, A.; Beller, M. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101.
(b) Beller, M.; Zapf, A. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed.: Negishi, E.-I., Wiley, New York, **2002**, Vol. 1, pp. 1209~1222.
(c) Nicolaou, K. C. In *Classics in Total Synthesis*, Eds.: Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J., VCH, Weinheim, Germany, **1996**, Chapter 31, pp. 565~632.
- [3] (a) Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318.
(b) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327.
(c) Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7761.
(d) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047.
(e) Negishi, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.
(f) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
- [4] (a) Dick, A. R.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2439.
(b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
(c) Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *Nature* **2012**, *484*, 177.
(d) Zheng, C.; Wang, D.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496.
- [5] Studer, A.; Curran, D. P. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 765.
- [6] (a) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
(b) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 14411.
(c) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, *492*, 95.
(d) Liu, Q.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 13871 and references therein.
- [7] Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11340.
- [8] Bloome, K. S.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12823.
- [9] Bloome, K. S.; McMahan, R. L.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20146.
- [10] Parasram, M.; Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17926.
- [11] Dong, X.; Han, Y.; Yan, F.; Liu, Q.; Wang, P.; Chen, K.; Li, Y.; Zhao, Z.; Dong, Y.; Liu, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3774.
- [12] Surapanich, N.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 5943.
- [13] McMahon, C. M.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5974.
- [14] Zou, Y.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3725.
- [15] Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Zhao, H.-Y.; Gu, J.-W.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1270.
- [16] (a) Mori, M.; Oda, I.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5315.
(b) Mori, M.; Kanda, N.; Oda, I.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5465.
(c) Mori, M.; Kubo, Y.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1519.
(d) Mori, M.; Kanda, N.; Ban, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1375.
(e) Mori, M.; Kubo, Y.; Ban, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4321.
(f) Mori, M.; Kanda, N.; Ban, Y.; Aoe, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 12.
- [17] Curran, D. P.; Chang, C.-T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 933.
- [18] (a) Tsuji, J.; Sato, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 393.
(b) Nagashima, H.; Sato, K.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5645.
- [19] Tsuji, J.; Sato, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5003.
- [20] Motoda, D.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 261.
- [21] Chen, Q.-Y.; Yang, Z.-Y.; Zhao, C.-X.; Qiu, Z.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 563.
- [22] (a) Yang, Z. Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4676.
(b) Qiu, Z.-M.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5570.
- [23] (a) Newman, S. G.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778.
(b) Jia, X.; Petrone, D. A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9870.
(c) Petrone, D. A.; Malik, H. A.; Clemenceau, A.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4806.
(d) Petrone, D. A.; Lischka, M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10635.
(e) Petrone, D. A.; Yoon, H.; Weinstabl, H.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908.
- [24] Braun, M.-G.; Katcher, M. H.; Doyle, A. G. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1216.
- [25] (a) Chen, C.; Hu, J.; Su, J.; Tong, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3229.
(b) Chen, C.; Hou, L.; Cheng, M.; Su, J.; Tong, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3092.
- [26] Liu, H.; Qiao, Z.; Jiang, X. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7274.
- [27] Monks, B. M.; Cook, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14214.
- [28] Liu, Q.; Chen, C.; Tong, X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4483.
- [29] Ishiyama, T.; Murata, M.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 295.
- [30] Ryu, I.; Kreimerman, S.; Araki, F.; Nishitani, S.; Oderaotoshi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3812.
- [31] (a) Fusano, A.; Sumino, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2114.
(b) Fusano, A.; Sumino, S.; Nishitani, S.; Inouye, T.; Morimoto, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9415.
- [32] Bloome, K. S.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12823.

(Li, L.)