

导向的过渡金属催化不活泼 $C(sp^3)$ —H 键氧化反应研究进展谭明雄^{*,a,b} 顾运琼^{a,b} 罗旭健^a 张培^a^(a) 玉林师范学院化学与材料学院 玉林 537000^(b) 广西师范大学药用资源化学与药物分子工程教育部重点实验室 桂林 541004

摘要 近年来, 过渡金属催化不活泼 $C(sp^3)$ —H 键氧化反应取得重要进展. 该领域的研究主要集中在过渡金属催化甲烷选择性氧化, 以及过渡金属催化导向基团螯合甲基氧化方面, 这些研究成果实现了许多传统氧化方法不能完成的高效选择性转化. 重点概述导向基团(肟、噁唑啉、吡啶、酰胺、羧酸、羟基)对促进过渡金属催化氧化 $C(sp^3)$ —H 键的影响, 底物的乙酰氧基化、羟基化、羰基化、酯化反应以及催化反应体系和相关机制.

关键词 过渡金属催化; 不活泼 $C(sp^3)$ —H 键; 氧化反应

Progress in Directed Transition Metal-Catalyzed Oxidation of Inactive $C(sp^3)$ —H BondsTan, Mingxiong^{*,a,b} Gu, Yunqiong^{a,b} Luo, Xujian^a Zhang, Pei^a^(a) College of Chemistry and Materials, Yulin Normal University, Yulin 537000^(b) Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, Guangxi Normal University, Guilin 541004

Abstract The recent progress in transition metal-catalyzed oxidation of $C(sp^3)$ —H bonds has been made. Researches focus on the selective oxidation of methane, as well as the oxidation of methyl groups assisted by chelating directing groups. The researches lead to efficient and highly selective oxidative conversion that are unable to solve by traditional methods. This review covers the effect of directing groups (oxime, oxazoline, pyridine, amide, carboxylic acid, and hydroxyl) on promoting oxidation of $C(sp^3)$ —H bonds, the formation of acetylation, hydroxylation, carbonylation, esterification, and metal-catalyzed oxidative reaction system and mechanisms.

Keywords transition metal-catalyzed; inactive $C(sp^3)$ —H bonds; oxidation

过渡金属催化的碳氢键氧化在有机合成上具有重要意义, 在过去的几十年中, 芳烃、烯烃、炔烃和杂环化合物的碳氢键氧化反应^[1~7]以及胺、醇等烃的衍生物氧化反应已经取得显著进展^[8,9], 然而不活泼 $C(sp^3)$ —H 键的氧化反应相对于具有 π 键体系的活泼碳氢键的研究较少, 因为其面临更大的挑战^[10~12]: $C(sp^3)$ —H 键具有更高的 pK_a 值, 酸性比其它碳氢键更弱, 碳氢键断裂需要更高的能量; 由于缺乏 π 键体系的影响, $C(sp^3)$ —H 键不易与其它试剂作用, 氧化产物通常存在过氧化现象; 此外, 在复杂有机分子中, $C(sp^3)$ —H 键氧化的高效性和

位点的选择性也是最大的挑战之一.

经过化学家的不懈努力, 在 $C(sp^3)$ —H 键氧化反应方面取得一些重要的研究进展^[13~16], 在工业上, 最重要的是甲烷和其它小分子烃的选择性氧化生产醇、羧酸等^[17~19], 如甲烷液相均相催化反应体系, 过渡金属催化剂 Pd, Hg, Pt, Ru, Co, 还有强氧化剂 H_2SO_4 , K_2CrO_7 , H_2O_2 , $PhI(OAc)_2$, $NaHSO_5$, IOAc 等, 其中氧气是最有吸引力的氧化剂, 因为便宜, 容易获得, 并且绿色不危害环境. 但是, 在低温条件下, 氧气对甲烷的选择性氧化成甲醇仍然是一个挑战^[20,21].

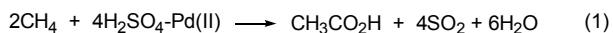
* E-mail: mxtan5a@yahoo.com

Received October 3, 2014; revised October 5, 2014; published online December 8, 2014.

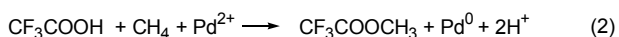
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21261025), the Key Laboratory for the Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, Ministry of Education (Nos. CMEMR2011-09, CMEMR2014-B08), and the Innovative Team & Outstanding Talent Program of Colleges and Universities in Guangxi.

国家自然科学基金(No. 21261025)、药用资源化学与药物分子工程教育部重点实验室开放基金(Nos. CMEMR2011-09, CMEMR2014-B08)、广西高校高水平创新团队及卓越学者计划.

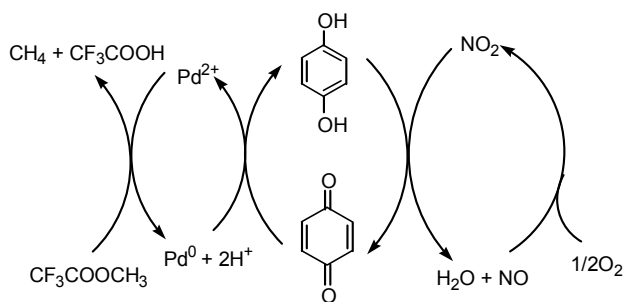
2003 年, Periana 课题组^[22]在 *Science* 上首次报道了甲烷经过一步反应直接合成乙酸(Eq. 1), 反应使用 PdSO_4 催化, 浓硫酸氧化, 在 $180\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 把两分子的甲烷直接氧化为乙酸. 反应经历了甲烷的碳氢键活化生成 $\text{Pd}-\text{CH}_3$ 中间产物以及随后氧化为羟基和羰基的过程.



1987 年 Gretz 等^[23]曾利用 Pd^{2+} 催化, 在 55 个大气压, $80\text{ }^\circ\text{C}$, CF_3COOH 存在下, 氧气把甲烷选择性氧化为甲醇, 生成 $\text{CF}_3\text{COOCH}_3$ (Eq. 2). 然而, 化学计量方法研究表明 Pd^{2+} 转化为 Pd^0 , 在这一过程中 Pd^{2+} 不作为催化剂.



2006 年, 包信和课题组^[24]模拟生物氧化过程中的氧化反应, 利用氧化还原电对, 在温和条件下, 实现了底物和氧气的电子转移. 利用 $\text{PdC}_8\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4$ 催化, 通过 3 个氧化还原电对($\text{Pd}^{2+}/\text{Pd}^0$, 苯醌/氢醌, NO_2/NO), 在 CF_3COOH 溶液的反应体系, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 氧气把甲烷选择性氧化成甲醇, 并且在甲烷氧化为甲醇后, 实现 Pd^0 到 Pd^{2+} 的再生(Scheme 1).



图式 1 甲烷通过电子传递链催化氧化

Scheme 1 Catalytic oxidation of methane through an electron-transfer chain

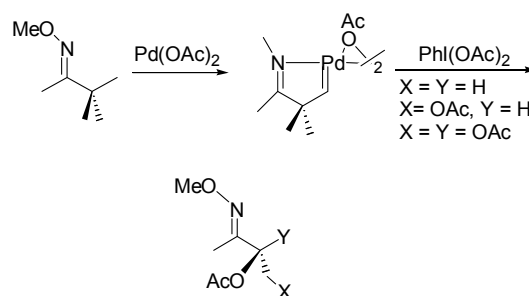
近年来, 过渡金属催化、金属离子与甲基螯合活化、选择性氧化是这个领域的研究热点, 在有机合成和化学工业方面有重要意义^[25-27]. 早期有研究报道后过渡金属与甲烷螯合、氧化或活化^[28-31], 这些方法已应用于合成天然产物甾醇类化合物^[32,33]以及其他天然产物^[34,63]. 自从 Sanford 课题组^[35,36]报道肟、吡啶导向基和 Yu 课题组^[37]报道噁唑啉导向基活化 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键进行乙酰氧基化反应后, 鼓舞了近十年来在导向基团螯合催化氧化方面的研究^[38], 使用不同的导向基团、氧化剂、催化剂、配体、助剂等实现了 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键的乙酰氧基化、羟基化、羰基化、酯化和芳基化等许多传统氧化方法不能完成的高效选择性转化.

在导向基团设计策略上, 最常见的方法是通过与催

化剂中心离子形成热力学稳定的五元或六元金属环中间体. 传统上通过含氮、含硫或含磷定位基团(如吡啶、酰胺、噁唑啉、硫醚、膦), 实现催化剂金属离子与 $\text{C}-\text{H}$ 键的结合活化位点选择上的可控性^[39,40]. 相对 $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}$ 键或 $\text{C}(\text{sp})-\text{H}$ 键活化, 由于 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键缺乏芳烃 π 电子体系与过渡金属中心离子的稳定化作用, $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键的导向基团的选择性仍然具有挑战性^[41,42], 迄今为止已报道的不同导向基团的反应底物有 6 种类型: (1)肟导向反应底物; (2)噁唑啉导向反应底物; (3)吡啶导向反应底物; (4)酰胺导向反应底物; (5)羧酸导向反应底物; (6)羟基导向反应底物. 本文将按照以上 6 种不同导向基团反应底物的 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键氧化反应机理、氧化剂、催化剂、助剂等重要研究进展进行概述.

1 肟导向反应底物

2004 年, Sanford 课题组^[36]首例报道带有肟导向基团的底物 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键氧化乙酰氧基化反应, 利用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化, 钯催化常用溶剂体系 $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 反应 5.5 h, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 氧化 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键得到甲基一取代、二取代、三取代的乙酰氧基化产物的混合物(Scheme 2). 不同底物的选择性氧化研究表明, 导向基团的 $\beta-\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 的活化氧化优于 $\gamma-\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$. $\alpha-\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 的支链越多, 越有利于氧化. α -位只有一个支链时氧化产率为 74%, α -位有两个支链时, 产率提高到 78%; 脂肪环上的取代甲基更利于氧化, 产率最高达到 86%; $1^\circ\beta-\text{C}-\text{H}$ 的氧化反应活性大于 $2^\circ\beta-\text{C}-\text{H}$, 认为是由于空间位阻的影响, 不利于中间产物金属 $\text{Pd}(\text{II})$ 五元环物种的形成.

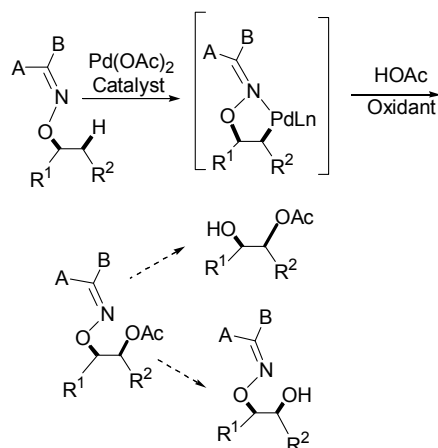


图式 2 肟螯合导向的甲基氧化反应(内导向型)

Scheme 2 Chelate-directed oxidation of oxime (endo-directing)

2012 年, Dong 课题组^[43]在相同反应体系 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ - $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ 实现了肟导向底物 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键的乙酰氧基化, 通过肟导向基团($\text{O}-\text{N}$)和乙酰氧基团(OAc)的还原消除, 获得 1,2-二醇(Scheme 3), 反应产率达到 67%. 若 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 代替 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, 产率降至 24%; 用水代替 Ac_2O , 降低至 50%, 少量水的加入阻碍了反应进

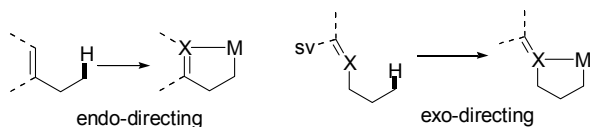
行.



图式 3 脞螯合导向的甲基氧化反应(外导向型)

Scheme 3 Chelate-directed oxidation of oxime (exo-directing)

Sanford 和 Dong 课题组设计脞导向底物的 β -C(sp³)-H 位置不同, 巧妙的是, Sanford 设计的 β -C(sp³)-H 位于导向基团(O—N=C)的 C 端, 而 Dong 设计的 β -C(sp³)-H 位于 O 端, 形成的中间体金属 Pd(II) 五元环也不同, 前者是内导向环(endo-directing), 后者是外导向环(exo-directing) (Scheme 4).



图式 4 内导向环和外导向环

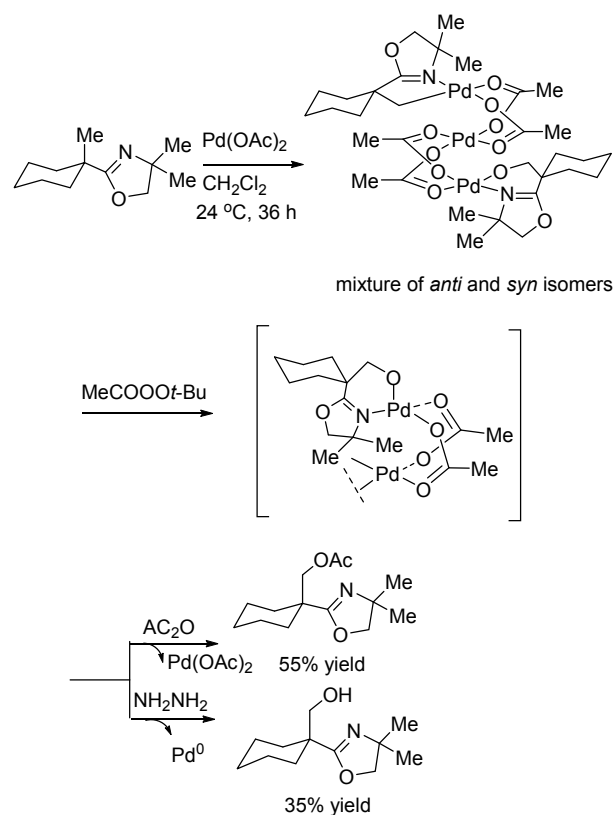
Scheme 4 endo-metalation vs. exo-metalation

脞导向底物具有原料易合成, 高活性、高选择性, 容易获得预期的 β -氧化产物等特点, 提供了合成 α -羟基酮或 α -氨基醇的具有吸引力的途径. 潜在底物的范围、氧化剂的范围以及反应机制还需深入研究.

2 噁唑啉导向反应底物

2005 年, Yu 课题组^[37]首次报道了利用噁唑啉导向、Pd(OAc)₂ 催化, 叔丁基过氧化氢(TBHP)作为化学计量氧化剂氧化不活泼甲基, 反应底物和 Pd(OAc)₂ 等物质的量的比为 1 : 1.5 时, 二氯甲烷作溶剂, 248 °C 反应 36 h, 得到反式和顺式异构体(3 : 2)的三核 C(sp³)-Pd 配合物的混合物. 若反应底物和 Pd(OAc)₂ 以等物质的量的比 1 : 5 反应时, 按照以上反应条件进行反应 36 h 后, 加入 NH₂NH₂ 还原, 得到 35% 的羟基化分离产物; 若加入 Ac₂O 得到 55% 的乙酰氧基化产物(Scheme 5). 在反应中, 叔丁基过氧化氢与 Ac₂O 作用生成过氧乙酸叔丁酸

酯(MeCOOOt-Bu)是甲基氧化的关键, 若 5 mol% 的 Pd(OAc)₂ 与 2 equiv. 的 MeCOOOt-Bu 的 Ac₂O 溶液直接混合反应, 生成 71% 的乙酰氧基化产物.



图式 5 三核 C(sp³)-Pd 配合物

Scheme 5 Formation of trinuclear C(sp³)-Pd complex

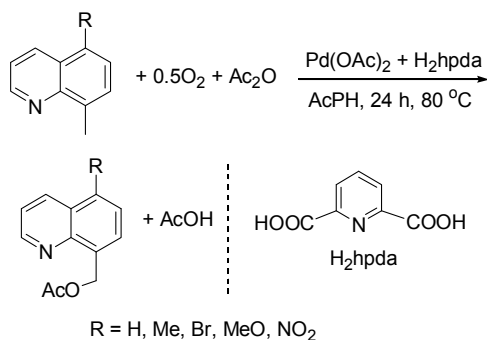
在不同底物的选择性氧化研究方面, 噁唑啉五元环 α -C 上有极性官能团, 如缩酮、酰亚胺、酯和氯取代, 反应受到抑制; 对于含有手性甲基的氧化反应, 利用过氧化苯甲酰或过氧化月桂酰代替过氧乙酸叔丁酸酯作氧化剂时, 只得到反式异构体氧化产物, 相对过氧乙酸叔丁酸酯氧化的顺反异构氧化产物(3 : 2), 过氧化苯甲酰或过氧化月桂酰表现了很高的立体选择性.

噁唑啉含有手性甲基导向底物, 具有结构多样性、手性源易得等优点, 对 C(sp³)-H 键的非对映选择性氧化具有重要意义, 更深入的立体选择性机理研究还需依赖于手性底物与催化剂的 C(sp³)-Pd 复合物的晶体结构特征.

3 吡啶导向反应底物

2008 年, Vedernikov 课题组^[44]报道了 Pd(II)催化带有吡啶导向基团的 5,6-取代 8-甲基喹啉, 以 2,6-吡啶二甲酸(H₂hpda)为配体, AcOH/Ac₂O 为溶剂体系, 80 °C, O₂ 氧化 5-取代 8-甲基喹啉, 得到相应的 5-取代 8-甲基喹啉乙酰氧基化产物(Scheme 6), 最高产率达 89%, 反应在

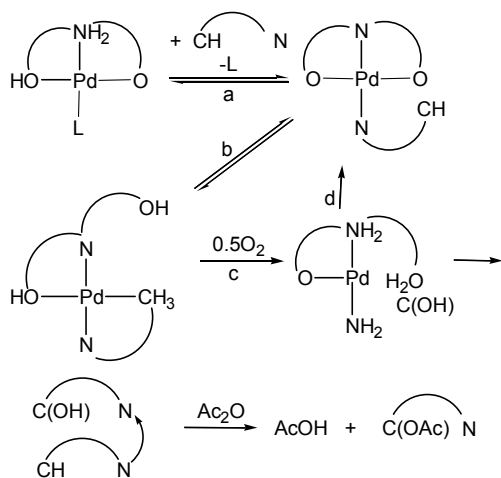
低温条件下使用 O_2 直接氧化 $C(sp^3)-H$, 避免了使用对环境不友好的强氧化剂, 如 $PhI(OAc)_2$. 反应中, 配体 H_2hpda 起到关键作用, 在 H_2hpda 与 $Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(acac)_2$ 催化体系中, 8-甲基喹啉氧化产率达到 81% 和 85%, 若不加 H_2hpda 则只有 72% 和 78% 的产率.



图式 6 5-取代 8-甲基喹啉乙酰氧基化反应

Scheme 6 Formation of 5-substituted 8-quinolylmethyl acetates

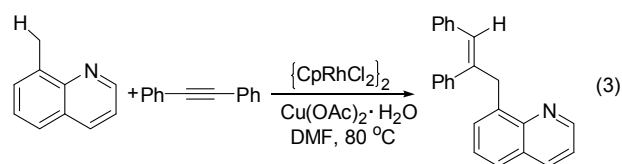
2013 年, Vedernikov 课题组^[45]基于量子力学的密度泛函理论(DFT)理论计算, 进一步研究 8-甲基喹啉在各种不同取代吡啶二甲酸(H_2pdaR , $R=H, OH, t-Bu$)的反应速率, 研究表明 $C(sp^3)-H$ 键活化是反应速率控制步骤, 螯合环的大小和螯合环对催化剂的敏感是影响 $C-H$ 活化速率的关键因素, 提出 $Pd(II)/Pd(IV)$ 催化循环反应机制(Scheme 7): (1) 催化剂($pdaBu-t$) Pd^{II} (DMF)与 8-甲基喹啉之间配体交换; (2) 底物碳氢键活化形成环钯化合物; (3) 环钯中间体被 O_2 进行双电子氧化, 生成 $Pd(IV)$ 中间体; (4) $Pd(IV)$ 中间体经过还原消除, 释放 $C-O$ 键产物, 配体交换重新得到配合物. Vedernikov 课题组^[46-48]在研究新型钯催化剂催化甲基活化的机理研究中进一步证实了该催化循环反应机制.



图式 7 $Pd(II)/Pd(IV)$ 催化循环反应机制

Scheme 7 Proposed $Pd(II)/Pd(IV)$ catalytic cycle mechanism

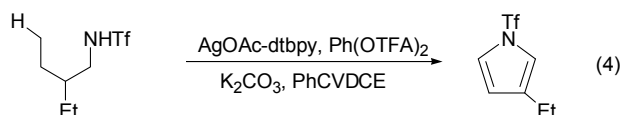
2014 年, 王佰全课题组^[49]报道了利用 $Rh(III)$ 催化剂 $\{Cp^*RhCl_2\}_2$ 活化 8-甲基喹啉 $C(sp^3)-H$ 键, 以良好的收率合成了 8-甲基喹啉烯基化产物(Eq. 3), 进一步揭示了关键中间体五元钯环的形成.



尽管底物范围不宽, 取代 8-甲基喹啉氧化反应在温和条件下进行, 使用廉价、易得的 O_2 作为反应氧化剂, 并且能产生高价氧化态的钯中间体, 还是一个令人振奋的研究进展.

4 酰胺导向反应底物

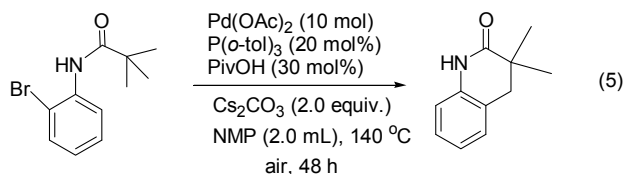
酰胺导向反应底物以双齿螯合定位研究不多, 施章杰课题组^[50]在这方面做了重要工作, 利用磺酰胺导向底物, 在 $AgOAc/K_2CO_3/PhI(OTFA)_2/PhCl/dichloroethane$ (DCE) 催化体系活化 $C(sp^3)-H$ 键, 直接环化形成碳-氮键, 合成吡咯啉衍生物(Eq. 4), 实现了利用传统合成方法 HLF 反应(Hofmann-Löffler-Freytag reaction)和氮烯插入反应无法实现的更高的化学选择性和位点选择性, 是天然生物活性分子结构单元中合成碳-氮键的一个非常理想的方法. 反应中, 配体 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(dTbpy)起关键作用, 在 Yu 等^[51]报道的利用配体促进弱定位基酰胺($CONHAr$)活化 $C(sp^3)-H$ 键的研究中, 配体吡啶对促进 $C(sp^3)-H$ 键芳基化, 羰基化, 烯基化反应也显示出极为有效的结果.



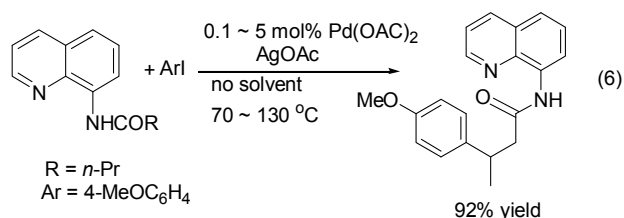
施章杰课题组^[52]还报道了以邻位取代乙酰苯胺衍生物为底物, 钯催化剂活化 $\gamma-C(sp^3)-H$ 键, 合成 3,4-二氢喹啉酮(Eq. 5), 叔戊酸的加入形成稀有的七元钯环中间体是该反应钯催化循环的关键.

酰胺导向反应底物更多的是以吡啶-酰胺双齿导向基团为螯合形式, 它被认为是目前最有前途的催化氧化导向底物, 通过形成稳定的金属双螯合环中间体, 提高了 $C(sp^3)-H$ 键的活化.

2005 年, Daugulis 课题组^[53]设计了吡啶甲酰胺双齿导向底物, 在导向基团($C=O-N$)的 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ 位含有 $C(sp^3)-H$, 在 $Pd(OAc)_2$ 催化, $AgOAc$ 氧化, $130 \sim 150\text{ }^\circ\text{C}$, 活化了 γ 位 $C(sp^3)-H$ 键, 在 ArI 作用下进一步发生芳基化, 推测反应过程经历了五元环 $Pd(IV)$ 中间产

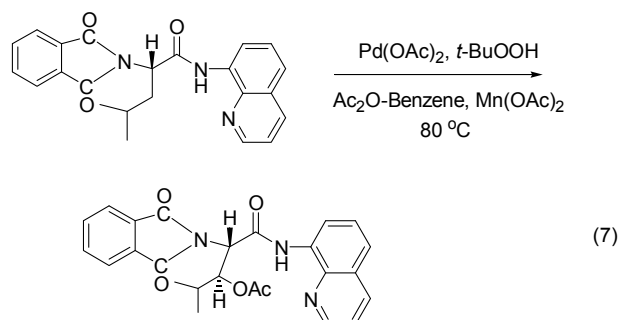


物的形成(Eq. 6). 选择性实验表明, $1^\circ\gamma\text{-C-H}$ 的氧化反应活性大于 $2^\circ\gamma\text{-C-H}$. 利用 8-氨基喹啉-*N*-取代酰胺的双齿螯合导向, 在 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 反应不到 5 min, 在 $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 进行氧化芳基化, 选择性实验还表明, $2^\circ\gamma\text{-C-H}$ 的氧化反应活性大于 $1^\circ\gamma\text{-C-H}$, 与吡啶甲酰胺反应选择性不同.

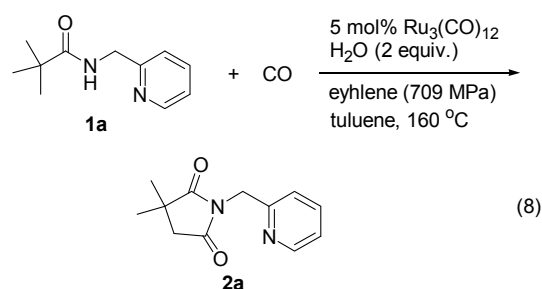


自从 Daugulis 课题组报道吡啶-酰胺导向底物 $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键活化后, 许多研究报道证实了吡啶-酰胺双齿导向定位基团可以实现传统的单齿螯合定位不能完成的转化. 已报道的吡啶-酰胺双齿导向底物有 3 种类型: 2-吡啶甲酸-脂肪(芳香)胺的酰胺; 吡啶-2-甲基胺-脂肪(芳香)酸的酰胺和 8-氨基喹啉-脂肪(芳香)羧酸的酰胺.

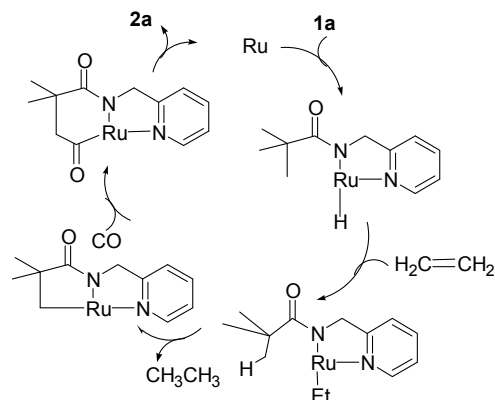
2006 年, Corey 课题组^[54]研究 8-氨基喹啉-*N*-邻苯二甲酰基-*R*-氨基酸酰胺在 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 乙酰氧基化反应(Eq. 7). 利用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化, $\text{PhI}(\text{AcO}_2)$ 氧化, 在 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 溶剂体系, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 反应 12 h, 或者 *t*-BuOOH 氧化, 在 Ac_2O /甲苯体系, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 反应 8 h, 均没有得到乙酰氧基化产物. 如果在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化, *t*-BuOOH 氧化, 在 Ac_2O /苯溶剂中, 反应 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 加入助剂 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 得到 30% 的 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 乙酰化产物, 加入 CH_3NO_2 反应 22 h 得到 60% 的 (3*S*)-乙酰氧基化产物和 4% 的 (3*R*)-乙酰氧基化产物. $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 因为被氧化为 $\text{Mn}_3\text{O}(\text{OAc})_7$, 增加了在 $\text{Pd}(\text{II})$ 中心离子的正电荷, 降低了 C—H 之间的插入障碍, 使 $\text{Pd}(\text{II})$ 与 HOAc 和底物顺利形成环钯中间产物. CH_3NO_2 则是因为其良好的溶解性和强的极性作用增强了 $\text{Pd}(\text{II})$ 中心离子的正电性, 利于 $\text{Pd}(\text{II})$ 插入甲基或亚甲基的 C—H 键之间.



2009 年, Chatani 课题组^[55]曾研究吡啶-2-甲基胺的芳香酰胺导向底物, 活化邻位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 键合成芳香酮. 2011 年, Chatani 课题组^[56]再次研究吡啶-2-甲基胺的脂肪酰胺导向底物, 在 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 发生氧化、羰基化反应合成环酮(Eq. 8).



反应在 CO 和乙烯存在下, $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 催化, 甲苯溶剂, $160\text{ }^\circ\text{C}$, 反应 24 h, 得到只有 22% 的羰基化环酮产物; 若反应 3 d, 产率明显增加至 55%; 若没有乙烯参加, 没有生成任何羰基化产物; 反应中没有水存在, 羰基化产率也随之降低. 推测该反应机制包括 4 个阶段的钌催化循环: (1) 钌催化剂与酰胺形成配合物; (2) 乙烯与钌配合物结合; (3) $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键活化形成金属钌双螯合环, 乙烯接受 H 形成乙烷; (4) CO 插入 C—Ru 键之间, 随后还原消除, 释放 C=O 产物, 配体重新结合得到配合物(Scheme 8).

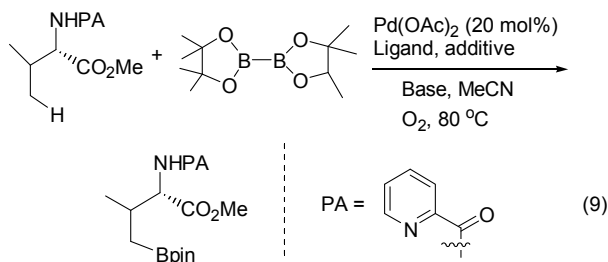


图式 8 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 催化循环反应机制
Scheme 8 Proposed $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ catalytic cycle mechanism

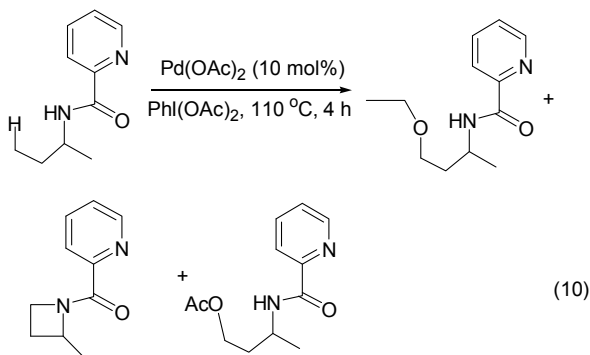
在这之后的研究报道中, 施章杰^[57]、Chen^[58]、张玉

红^[59]和黄湧课题组^[60]都分别报道了利用 2-吡啶甲酸-脂肪(芳香)胺的酰胺作为底物进行 $C(sp^3)-H$ 氧化的相关研究。

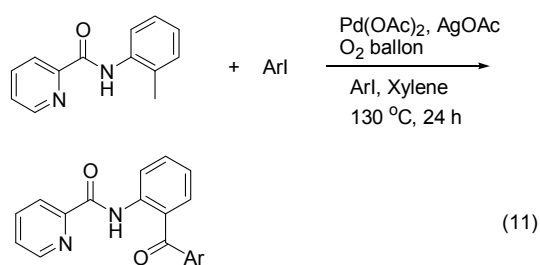
施章杰课题组^[57]报道 2-吡啶甲酸-脂肪胺的酰胺在 $\gamma-C(sp^3)-H$ 活化, 在 $Pd(OAc)_2/O_2/MeCN$ 的催化体系高效合成有机硼烷化合物, 为有机硼烷化合物的合成提供了一个新的战略(Eq. 9)。



Chen 课题组^[58]在 $Pd(OAc)_2/PhI(OAc)_2$ /二甲苯催化体系, 研究 2-吡啶甲酸-脂肪胺的酰胺 $\gamma-C(sp^3)-H$, 高效合成烷基醚。反应经历了氧化产物的形成和之后的还原消除, 最后与醇作用形成 $C-OR$ 得到烷基醚, 或者分子内环合生成 $C-NR$ 得到四元氮杂环丁烷产物(Eq. 10)。

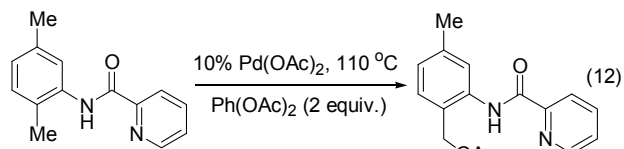


张玉红课题组^[59]在 $Pd(OAc)_2/AgOAc$ /二甲苯的催化体系, 研究 2-吡啶甲酸-芳香胺的酰胺苄基氧化反应, 利用 O_2 把苄基氧化、芳基化得到二芳基甲酮(Eq. 11), 反应中加入添加剂 $AgOAc$ 得到较好的收率。

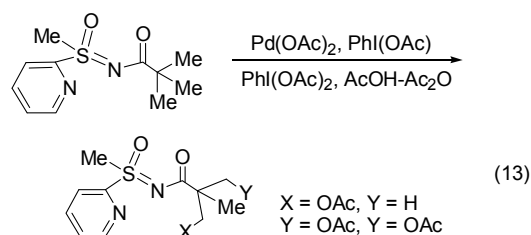


黄湧课题组^[60]在 $Pd(OAc)_2/PhI(OAc)_2$ /甲苯的催化体系, 研究 2-吡啶甲酸-芳香胺的酰胺苄基乙酰氧基化

反应(Eq. 12), 通过改变苯环上甲基的取代位置研究反应速率的影响, 结果表明, 甲基从苯环的 3-位变化到 4,5 位时, 反应速率从 $0.0012 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 降低到 $0.0006 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 甲基在 6-位时反应完全被抑制。



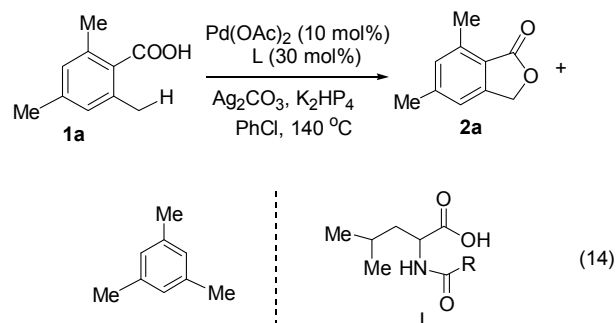
在吡啶-酰胺双导向功能基团的结构基础上, 2012 年, Sahoo 课题组^[61]改用吡啶磺酰胺做底物, 在催化体系 $Pd(OAc)_2/PhI(OAc)_2/AcOH-Ac_2O$, 室温下把 $\beta-C(sp^3)-H$ 的甲基氧化乙酰氧基化(Eq. 13)。



酰胺导向反应底物在钯催化下的 $C(sp^3)-H$ 键活化具有较高的区域选择性和立体选择性, 底物有较宽的范围, 而且酰胺导向底物容易合成, 是合成许多含氮药物和天然产物的有力工具。但酰胺键在酸性或碱性条件下容易解离, $C-H$ 键活化必须在温和条件下进行。

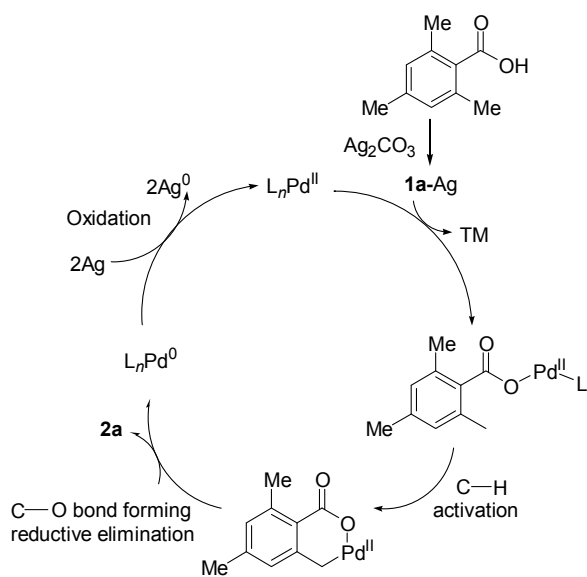
5 羧酸导向反应底物

羧酸导向基团在 $C(sp^2)-H$ 键活化研究中, 已取得显著研究成果, 但羧酸导向基团活化 $C(sp^3)-H$ 键仍处于起步阶段, 2011 年, Martin 课题组^[62]利用苯甲酸导向底物, 把羧基邻位苄基氧化、羟基化, 与羧基反应生成内酯(Eq. 14)。反应在 $Pd(OAc)_2/Ag_2CO_3/K_2HPO_4/PhCl$ 催化体系进行, Ag_2CO_3 为氧化剂, $PhCl$ 为溶剂, 加入配体 α -氨基酸衍生物利于反应的进行, 内酯产率达到 95%。



提出了 $Pd(II)/Pd(0)$ 催化循环可能机制(Scheme 9): (1)底物与 Ag_2CO_3 结合, 金属转移; (2) $C(sp^3)-H$ 活化,

形成六元环苄基钯中间体; (3)分子内 C—O 键形成, 还原消除形成 Pd(0); (4)通过 Ag_2CO_3 使 Pd(0)再生。



图式 9 Pd(II)/Pd(0)催化循环反应机制

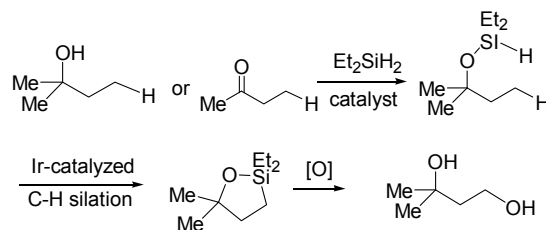
Scheme 9 Proposed Pd(II)/Pd(0) catalytic cycle mechanism

苯甲酸内酯是许多生物活性天然产物和药物的重要结构碎片, 传统的方法包括羟基酸或卤代物的环化, 这些反应都需要对底物进行预活化等繁琐步骤, 使用 Pd(II)催化羧基导向 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 活化合成苯甲酸内酯, 整体改善了合成效率。然而, Pd(II)中间体和 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —O 键的形成这一步具有挑战性, 由于 Pd—O 键的最高占有轨道(HOMO)和 Pd—C 键最低未占分子轨道(LUMO)之间巨大的能级差以及 Pd—O 键的富离子特性^[35,36]。

6 羟基导向反应底物

2012 年, Hartwig 课题组^[63]在 *nature* 上首次报道了通过羟基导向, 铱催化剂 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ (cod 为 1,5-环辛二烯), 在二氢硅烷作用下合成 1,3-二醇(Scheme 10)。二氢硅烷有两个作用, 首先是将氢化硅烷与醇或酮作用形成硅烷醚, 然后, 硅烷醚的 Si—H 键和 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键经过脱氢形成环状硅烷醚, 在 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$ 催化下氧化为醇。在反应体系中, 配体 1,10-邻菲咯啉起到 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键的硅烷化作用, 降冰片烯是氢的受体。选择性实验表明, $1^\circ\gamma\text{-C-H}$ 的氧化反应活性大于 $2^\circ\gamma\text{-C-H}$, 反应更易于发生在较弱的和更富电子的 C—H 键。该方法的高选择性可作为自由基反应或直接氧化反应的补充和设计策略, 应用于有机分子和天然产物衍生物的合成。

羟基导向底物具有较宽的选择范围, 可以是醇类或酮类化合物, 适用于合成区域选择性和非对映选择性的复杂天然产物, 克服了传统方法 C—H 键羟基官能团化的一些限制, 如 Majetich 等^[64]报道的 1,5-二醇的合成,



图式 10 羟基导向脂肪烃 C—H 活化

Scheme 10 Functionalization of aliphatic C—H bonds directed by hydroxyl groups

涉及自由基中间体, 并且通常需要强亲电子试剂; Baran^[65]和 Inoue 等^[66]报道的 1,3-二醇的合成也只局限于与较弱的苄基和叔 C—H 键的反应。

7 总结与展望

本文总结了近年来过渡金属催化导向的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键氧化反应的一些重要研究成果和进展。在过渡金属催化甲烷选择性氧化方面, 在工业上, 最重要的是甲烷在高效、高选择性、条件温和条件下绿色转化生产醇、羧酸。在过渡金属催化导向基团整合甲基氧化方面, 利用肟、噁唑啉、吡啶、酰胺、羧酸、羟基等 6 种导向基团活化 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键, 选择性乙酰氧基化、羟基化、羰基化、酯化反应, 实现了许多传统氧化方法不能完成的转化。

在这个研究领域仍然存在很多挑战, 目前不活泼 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键可分离的高产率的氧化产物还不多, 可预测的反应仅被证明的也只是局限于简单的烃类底物。导向基团和底物范围还需进一步的拓展, 例如醛、酮、醇和氧杂环化合物等一些含碱性较弱官能团的底物, 远程位置的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键的活化(通过形成 7, 8, 9 元和较大的钯环)和非对称 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键的活化(底物、导向基和官能化试剂的设计)仍然是重要目标。此外, 本文提到的反应通常只是在有限的范围内进行优化, 针对不同导向基团, 进一步拓展其应用范围, 特别是在实际的有机合成中应用也同样有重要意义。探索环境友好、成本低、高效、高选择性的催化剂、氧化剂、助剂, 特别是在新型反应和机理研究方面, 未来还有许多挑战, 仍有待解决。

References

- [1] Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.
- [2] Chen, K.; Baran, P. S. *Nature* **2009**, *459*, 824.
- [3] Xie, Y. X.; Song, R. J.; Xiang, J. N.; Li, J. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1555 (in Chinese).
(谢叶香, 宋仁杰, 向建南, 李金恒, 有机化学, **2012**, *32*, 1555.)
- [4] Zhang, C. X.; Li, N. N.; Li, X.; Chang, H. H.; Liu, Q.; Wei, W. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 81 (in Chinese).
(张聪霞, 李娜娜, 李兴, 常宏宏, 刘强, 魏文珑, 有机化学,

- 2014, 34, 81.)
- [5] Feng, Y.; Chen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 958.
- [6] Giannis, A.; Heretsch, P.; Sarli, V.; Stöbel, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 7911.
- [7] Thomas, W. L.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
- [8] Li, Y. M.; Ma, L. N.; Li, Z. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 714 (in Chinese).
(李远明, 马丽娜, 李志平, 有机化学, **2013**, 33, 704.)
- [9] Shi, X. Y.; Han, X. Y.; Ma, W. J.; Wei, J. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 297 (in Chinese).
(石先莹, 韩晓燕, 马文娟, 魏俊发, 有机化学, **2011**, 31, 297.)
- [10] Eegle, K. M.; Mei, T. S.; Wasa, M.; Yu, J. Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 88.
- [11] Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.
- [12] Chen, G. H.; Shi, Z. J. *Nat. Sci. Rev.* **2014**, 2, 172.
- [13] Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4083.
- [14] Hartwig, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1992.
- [15] White, M. C. *Science* **2012**, 17, 806.
- [16] Vedernikov, N. A. *A. Chem. Res.* **2012**, 6, 803.
- [17] Periana, R. A.; Taube, D. J.; Evitt, E. R.; Löffler, D. G.; Wentreck, P. R.; Voss, G.; Masuda, T. *Science* **1993**, 259, 340.
- [18] Periana, R. A.; Taube, D. J.; Gamble, S.; Taube, H.; Satoh, T.; Fujii, H. *Science* **1998**, 280, 560.
- [19] Kao, L. C.; Hutson, A. C.; Sen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 700.
- [20] Lin, M.; Shen, C.; Garcia-Zayas, E. A.; Sen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1000.
- [21] Bar-Nahum, I.; Khenkin, A. M.; Neumann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10236.
- [22] Periana, R. A.; Mironow, O.; Taube, D.; Bhalla, G.; Jones, C. *Science* **2003**, 301, 814.
- [23] Gretz, E.; Oliver, T. F.; Sen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8109.
- [24] An, Z. J.; Pan, X. L.; Liu, X. M.; Han, X. W.; Bao, X. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16028.
- [25] Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, 41, 507.
- [26] Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 11726.
- [27] TranLy, D.; Daugulis, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5188.
- [28] Carr, K.; Saxton, H. M.; Sutherland, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1599.
- [29] Dangel, B. D.; Godula, K.; Youn, S. W.; Sezen, B.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11856.
- [30] Hinman, A.; Du, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11510.
- [31] Renkema, K. B.; Kissin, Y. V.; Goldman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7770.
- [32] Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, 287, 1995.
- [33] Bore, L.; Honda, T.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6278.
- [34] Baldwin, J. E.; Jones, R. H.; Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1985**, 41, 699.
- [35] Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2300.
- [36] Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9542.
- [37] Giri, R.; Liang, J.; Lei, J. G.; Li, J. J.; Wang, D. H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C. Y.; Foxman, B. M.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7420.
- [38] Zhang, B.; Guan, H. X.; Liu, B.; Shi, B. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1487 (in Chinese).
(张博, 管哈曦, 刘斌, 史炳烽, 有机化学, **2014**, 34, 1487.)
- [39] Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, 318, 783.
- [40] Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3362.
- [41] McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1885.
- [42] Godula, K.; Sames, D. *Science* **2012**, 312, 67.
- [43] Ren, Z.; Mo, F. Y.; Dong, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16991.
- [44] Zhang, J.; Khaskin, E.; Anderson, N. P.; Zavalij, P. Y.; Vedernikov, N. A. *Chem. Commun.* **2008**, 3625.
- [45] Wang, D. Y.; Zavalij, P. Y.; Vedernikov, N. A. *Organometallics* **2013**, 32, 4882.
- [46] Vedernikov, N. A. *Chem. Commun.* **2009**, 4781.
- [47] Liu, W. G.; Sbergaeva, A. V.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Vedernikov, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2335.
- [48] Sbergaeva, A. V.; Liu, W. G.; Nielsen, R. J.; Goddard, W. A.; Vedernikov, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4761.
- [49] Liu, B. X.; Zhou, T.; Li, B.; Xu, S. S.; Song, H. B.; Wang, B. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4191.
- [50] Yang, M. Y.; Su, B.; Wang, Y.; Chen, K.; Jiang, X. Y.; Zhang, Y. F.; Zhang, X. S.; Chen, G. H.; Chen, Y.; Cao, Z. C.; Guo, Q. Y.; Wang, L. S.; Shi, Z. J. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 4707.
- [51] Zhu, R. Y.; He, J.; Wang, X. C.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13194.
- [52] Yan, J. X.; Li, H.; Liu, X. W.; Shi, J. L.; Wang, X.; Shi, Z. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4945.
- [53] Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154.
- [54] Reddy, B. V. S.; Reddy, L. R.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2006**, 15, 3391.
- [55] Inoue, S.; Shiota, H.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6898.
- [56] Hasegawa, N.; Charra, V.; Inoue, S.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8070.
- [57] Zhang, L. S.; Chen, G. H.; Wang, X.; Guo, Q. Y.; Zhang, X. S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3899.
- [58] Zhang, S. Y.; He, G.; Zhao, Y. S.; Wright, K.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7313.
- [59] Xie, Y. J.; Yang, Y. Z.; Huang, L. H.; Zhang, X. B.; Zhang, Y. H. *Org. Lett.* **2012**, 5, 1238.
- [60] Cheng, T.; Yin, W. Y.; Zhang, Y.; Zhang, Y. N.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1405.
- [61] Rit, R. K.; Yadav, M. R.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3724.
- [62] Novák, P.; Correa, A.; Donaire, J. G.; Martin, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 12236.
- [63] Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Nature* **2012**, 483, 70.
- [64] Majetich, G.; Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, 51, 7095.
- [65] Chen, K.; Richter, J. M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7247.
- [66] Kasuya, S.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3630.

(Qin, X.)