物理有机手段在铑催化的惰性键转换中的应用

李洋^{①*}, 施章杰^{②③*}^① 西安交通大学前沿科学技术研究院有机化学研究中心, 西安 710054^② 生物有机与分子工程教育部重点实验室; 北京分子科学国家实验室; 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871^③ 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, 上海 200032

*通讯作者, E-mail: liyang79@mail.xjtu.edu.cn; zshi@pku.edu.cn

收稿日期: 2015-11-05; 接受日期: 2015-11-26; 网络版发表日期: 2016-03-08

国家自然科学基金(编号: 20672006, 20821062, 20832002, 20925207, 21002001, 21431008, 21332001)资助项目

摘要 本研究组过去几年中在过渡金属铑(Rh)催化的惰性化学键转换方面取得了一定的研究进展. 从 Rh(III)催化的 C-H 键对亚胺、醛、酮及酯或酰胺类化合物的加成反应开始, 对这类反应机理进行了系统深入的研究, 在此基础上, 开展了 Rh(I)催化的 C-H 键和羧酸的脱羰基偶联反应; Rh(III)催化的通过 C-C 键断裂进而实现的烯基化、芳基化、还原断裂及有机分子片段转换反应; Rh(I)催化的通过 C-C 键断裂进而实现的脱羰基化反应以及有机分子片段的快速重组反应. 本文以这些研究为素材, 展示了几种重要的物理研究手段, 如同位素实验、竞争反应、活性中间体合成、动力学实验及计算化学在反应机理研究中的应用.

关键词 同位素实验, 竞争反应, 动力学实验, 活性中间体合成, 计算化学, 金属 Rh 催化, 惰性键转换

1 引言

反应机理研究对于揭示化学问题的本质至关重要, 对于相关问题的深入研究有着重要的指导作用^[1]. 研究惰性化学键转化在基础研究及工业应用方面均有重要的意义^[2]. 近年来, 本研究组在过渡金属 Rh 催化的惰性化学键转换方面取得了一定的研究进展. 我们从 C-H 键代替格氏试剂的几种模型反应开始(图 1(a))^[3-9], 反应机理研究表明, 这类反应是经过关键中间体五元环 Rh(III)Ln 物种进行转换的. 经过推理分析, 该 Rh(III)物种也可以通过 Rh(I)对 C-H 键进行氧化加成得到(图 1(b)), 通过 Rh(III)对 C-C 键进行 β -C 消除得到(图 1(c)), 或通过 Rh(I)对 C-C 键进行氧

化加成得到(图 1(d)). 以此为基础, 我们开展了通过 C-H 键活化进行的脱羰基偶联反应^[10]以及通过 C-C 键断裂进行的烯基化^[11]、芳基化^[12]、还原断裂^[13]、有机分子片段转换^[14]、脱羰基化^[15]以及有机片段的快速重组反应^[16]. 本文以这些工作为素材, 展示利用几种重要的物理有机手段, 如同位素(氢元素、碳元素)实验、竞争反应、活性中间体合成、动力学实验和计算化学在反应机理研究中的应用.

2 同位素实验在反应机理研究中的应用

同位素实验是研究反应机理的一个重要手段, 通过这种实验, 一般情况下可以方便测定反应中的

引用格式: 李洋, 施章杰. 物理有机手段在铑催化的惰性键转换中的应用. 中国科学: 化学, 2016, 46: 579-587

Li Y, Shi ZJ. Rhodium-catalyzed inert chemical bonds transformation and related mechanism investigation. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 579-587, doi: 10.1360/N032015-00224

图1 几种重要的物理有机手段在 Rh 催化的惰性化学键转换中的应用(网络版彩图)

决速步骤。

2.1 H/D 同位素实验

H/D 同位素实验是进行 C-H 键活化反应机理研究中常用的一种实验手段。Swain 方程计算表明, 如果 $k_H:k_D$ 的值在 1.4 以上^[17], 说明 C-H 键活化参与了反应的决速步骤。在此以本研究组^[8]的实验结果为例进行说明: 在 Rh(III)催化的 C-H 键代替格式试剂对酰胺类化合物的加成反应中(图 2), 分子内和分子间的 H/D 同位素效应分别为 1.9 和 2.2 ($k_H:k_D=1.9, 2.2$), 说明 C-H 键活化参与了该反应的决速步骤。

在研究中, 通常也会遇到另外一种情况, 观察到 H/D 在反应的活性位点进行交换, 如 Rh(III)催化的芳基氢对亚胺或醛类化合物进行加成的反应(图 3)中^[3],

图2 Ar-H 对分子内酰胺加成的同位素实验

对回收的原料和产物进行分析, 在活性反应位点中, 均能明显观察到 D 元素含量的降低。对于芳基氢对亚胺类化合物的加成反应, 在分子内同位素实验中, 回收原料中 D 的含量从 93%降到 67%, 产物中 D 的含量降低到 5%以下; 在分子间的同位素实验中, 回收原料中 D 的含量从 50%降到 26%, 产物中 D 的含量也降到 5%以下。在芳基碳氢键对醛类化合物的加成反应过程中, 也观察到类似的情况(图 4)^[5]。这些实验说明, C-H 键活化是一个可逆的过程, 因此难以判断 C-H 活化是否参与该反应的决速步骤, 要进一步得出结论, 必须测试不同原料的反应初速率(见 5.2 节)或其他相关实验。

2.2 $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 同位素实验

在 C-C 键断裂的反应中可以通过 $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 的同位素效应来判断 C-C 键断裂是否参与反应的决速步骤。例如, 在本研究组^[16]研究酮和羧酸片段重组反应中,

图3 Ar-H 对亚胺加成的同位素实验(网络版彩图)

图4 Ar-H 对醛加成的同位素实验

依据 Singleton 方法^[18,19], 进行了 $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 同位素实验 (图 5)^[16]: (1) 选择距离反应位点比较远的一个 C 原子的 ^{13}C 积分作为基准, 如在酮的底物中, 选择苯环上与甲基相连的 C 原子作为基准, 在羧酸底物中, 选择苯环上与叔丁基相连的 C 原子作为基准; (2) 计算关注的 C 原子在回收原料和在初始原料的 ^{13}C 积分的比例, 带入 KIE 公式进行计算. 实验观察到羧酸化合物中羰基碳的 KIE 为 1.033, 与羰基碳相连的芳基碳 KIE 为 1.024. 此实验结果表明, 脱除羧酸上的羰基为该反应的决速步骤.

3 竞争反应在反应机理研究中的应用

竞争反应是帮助研究者有效判断在反应过程中哪一类反应途径或历程是主要方式的一个常用手段. 通常选择两种反应物与第三个反应物在同一个反应器中进行反应, 通过分析反应后各种产物的比例来得出结论. 例如在通过 C-C 键断裂进行烯基化反应中 (图 6)^[11], 通过初步推测, 在反应中有通过 C-C 键断裂进行的烯基化过程, 也有通过 C-C 键断裂/质子化/C-H 活化之后再进行烯基化的过程. 在实验过程中分别选择从 C-C 键和 C-H 键开始反应的原料进行反应, 在回收的原料中, 有 85% 的 C-H 键原料, 19% 的 C-C 键原料, 同时观察到 15% 的 C-C 键断裂之后质子化的产物; 在烯基化的产物中, 通过 C-C 键断裂的途径得到的产物产率为 65%, 通过 C-H 键转换的产物产率为 10%. 这些数据证明, 在此类反应过程中以 C-C 键断裂进行烯基化反应为主, 同时伴有通过

图 5 酮和羧酸片段重组反应中 $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 同位素实验

C-C 键断裂/质子化/C-H 活化的过程.

通过类似的竞争反应, 证明了在通过 C-C 键断裂进行的芳基化 (图 7)^[12]以及酮类化合物和羧酸类化合物的重组过程中 (图 8, 反应方程式见图 5)^[16], 以通过 C-C 键断裂发生的过程为主, 同时伴有 C-C 键断裂/质子化/C-H 活化的过程.

4 活性中间体合成在反应机理研究中的应用

合成反应中的活性中间体能够给出一个反应机

图 6 通过 C-C 键断裂进行烯基化反应中的竞争反应

图 7 通过 C-C 键断裂进行芳基化反应中的竞争反应

图 8 通过 C-C 键断裂进行酮和羧酸片段重组反应中的竞争反应

理的直观证据. 在此, 通过 C-H 键对亚胺类化合物的加成反应为例进行说明(反应方程式见图 3)^[3]. 首先, 合成了可能的关键中间体五元环金属 Rh 物种 **1**, 如图 9 所示^[4], 用中间体 **1** 和亚胺在不同条件下进行反应, 实验结果表明, 含有 Cl⁻ 的金属 Rh 物种 **1** 不是活性中间体, 含有 SbF₆⁻ 的离子型五元环金属 Rh 物种 **2** 是可能的活性中间体(Eq. (1a, 1b)), 它可以由 **1** 和 AgSbF₆ 高效合成(Eq. (2)), 也可以由二苯基吡啶和 [Cp^{*}Rh(CH₃CN)₃][SbF₆]₂ 来合成(Eq. (3)). 随之用中间体 **2** 和 2-苯基磺酰亚胺进行反应, 没有得到最终产物, 经过分析证明得到了另外一个可能的活性中间体七元环 Rh 物种 **3**. 用中间体 **2** 和 **3** 代替催化剂前体 [Cp^{*}Rh(CH₃CN)₃][SbF₆]₂ 在类似的条件下进行反应, 得到了与用 [Cp^{*}Rh(CH₃CN)₃][SbF₆]₂ 催化反应相近的产率. 这些实验结果表明, 中间体 **2** 和 **3** 很有可能是关键活性中间体.

在烯基对亚胺和醛的加成反应中(图 10)^[6], 我们

图 9 芳基 C-H 键对亚胺加成反应的活性中间体合成

也通过类似的方法合成了五元环 Rh 物种 **4**, 用中间体 **4** 代替催化剂前体进行催化反应, 得到了与催化体系中相当的产率, 说明中间体 **4** 是可能的关键的活性中间体. 同时, 也证明了中间体 **2** 可能是 Rh 催化的通过 C-C 键断裂进行还原断裂^[13]以及有机分子片段转移反应^[14]中的关键活性中间体(图 11)^[13,14].

5 动力学实验在反应机理研究中的应用

动力学实验在反应机理的研究中非常重要. 本文通过研究中所展示的动力学曲线、反应初速率测定, 以及基于反应速率测定来进行说明.

图 10 烯基 C-H 键对醛和亚胺加成的活性中间体合成

图 11 还原断裂以及有机分子片段转移反应的活性中间体合成

5.1 动力学曲线

动力学曲线即物质浓度随时间的变化曲线, 其可简单地给出反应机理信息, 如反应是否存在诱导期, 是否为自催化反应以及其他的反应信息. 在通过 C-C 键断裂进行的还原断裂反应研究中, 通过动力学曲线可以给出一些重要的相关信息(图 12)^[13], 如通过产生二苯基吡啶类化合物的速度大于生成醇类化合物的速度推断 Rh(III)物种不可能同时催化 C-C 键的断裂和醛类化合物的还原, 从而支持了我们反应中提出的 Rh(III)物种先催化 C-C 键断裂, 再催化醛类化合物还原成醇的反应机理.

在本研究组^[14]对于 C-C 键断裂进行有机分子片段转化过程的研究中(图 13, 反应方程式见图 11), 通过动力学曲线观察到原料醇化合物急剧减少同时伴有大量的 2-苯基吡啶生成, 1.5 h 后, 原料醇全部转换, 同时有约 10% 的产物生成. 随着反应时间延长, 2-苯

图 12 动力学曲线在 C-C 键还原断裂中的应用^[13]

图 13 动力学曲线在有机分子片段转化中的应用^[14]

基吡啶的浓度减少反应物浓度增大. 通过这些信息可以得出, 在此反应过程中 C-C 键的断裂非常迅速; 在环 Rh 物种和 2-苯基吡啶中有一个平衡, 环 Rh 物种对亚胺的加成速率比 C-C 断裂的速率以及环 Rh 物种转换为 2-苯基物种的速率慢; 反应以 C-C 键断裂/质子化后再进行 C-C 键活化的过程为主, 同时也存在通过 C-C 键断裂直接进行加成反应的过程.

5.2 反应初速率的测定

通过反应初速率的测定, 可以确定可逆的 C-H 键活化过程中的同位素效应, 可以测定反应级数.

在上述的 Ar-H 对亚胺化合物的加成过程中(图 3)^[3], 可以检测到一个可逆的 C-H 键活化过程, 因此很难通过同位素效应来判断 C-H 键活化过程是否参与决速步骤, 进而对 2-苯基吡啶、2-[d1]-苯基吡啶以及 2-[d5]-苯基吡啶的反应初速率进行测定, $k_{HH}:k_{HD}:k_{DD}$ 的比值(1.1:1.0:1.1)表明 C-H 键活化在该反应中不是决速步骤(图 14)^[4].

图 14 Ar-H 对亚胺加成反应中的 k_{HH} 、 k_{HD} 、 k_{DD} 测定^[4]

此外, 我们尝试了通过反应初速率的测定判断各个反应物的反应级数(图 15)^[4]. 在该反应中, 当二苯基吡啶在 24.69~43.21 mmol/L 范围时, 动力学实验数据表明二苯基吡啶为一级反应; 当浓度大于 43.21 mmol/L 时, 观察到一个饱和的趋势. 催化剂前体表现为 0.6 级反应, 这种现象可能是催化剂前体与活性催化物种之间的平衡引起的. 中间体 **2** 和 **3** 的动力学测试表明, 在该催化循环中, **2** 和 **3** 均为一级反应. 对于磺酰亚胺类化合物, 动力学实验数据证明为一级反应.

根据这些实验数据, 推测反应机理如图 16 所示: 二苯基吡啶上的 N 原子和催化剂前体 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ 中的 Rh 原子发生配位作用, 进而发生一个可逆的亲电取代反应生成中间体 **2**, 释放出 H^+ ,

随之 **2** 和亚胺通过配位的方式发生靠近(高分辨质谱观察到这个中间体), 之后发生 C-Rh 键对亚胺的加成, 在反应体系中生成的质子和另外一分子二苯基吡啶作用下, 得到目标产物, 同时释放出活性催化中间体进行下一个催化循环.

5.3 基元反应速率的测定

如图 16^[4]所示, 在推测出反应经过的中间体之后, 通过对每一个基元反应速率的比较, 即可快速测定该类反应的决速步骤. 在上述初速率实验测定中, 已经证明 C-H 活化不参与决速步骤, 在此基础上, 测定 C-Rh 键对亚胺加成以及水解反应这两个基元反应速率(图 17)^[4], 通过比较即可得出反应的决速步骤. 实验测定中间体 **2** 转换到中间体 **3** 的反应速率在 90°C 为 0.181 min^{-1} , 而中间体 **3** 的水解在 30°C 时于 1 min 内即可完成. 这些数据表明, 该反应的决速步骤为 C-Rh 键对亚胺的加成. 该反应机理的深入研究对开发其他类似的反应有着重要的指导作用.

6 计算化学在反应机理研究中的应用

计算化学在反应机理研究方面已经有了广泛的应用. 在 Rh 催化芳基酮和各类羧酸的片段重组(反应方程式见图 5)^[15]研究中, 除了通过实验手段以外, 还用密度泛函理论(DFT)计算^[20]研究了该反应机理(图 18),

图 15 Ar-H 对亚胺加成反应物及中间体反应级数测定^[4]

图16 Ar-H对亚胺类化合物加成可能的反应机理^[4](网络版彩图)

通过对反应历程中的各个基元反应进行能量计算,从原料酮开始,经过过渡态 TS-OA-BC (10.9 kcal/mol) 进行氧化加成得到 Rh(III) 中间体 C, 随后通过过渡态 TS-RE (11.6 kcal/mol) 消除酰基和苯甲酸负离子, 得到混酐和 Rh(I) 络合物 INT1, 经过解离/配位得到 INT2, 经过过渡态 TS-OA (9.3 kcal/mol) 进行氧化加成得到中间体 D, 通过还原消除过渡态 TS-RE-DH (18.1 kcal/mol) 得到反应中的副产物 H. 通过还原消除过渡态 TS-DeCO-D (21.6 kcal/mol) 得到两个 CO 配位的中间体 E-2CO, 在羧酸离子进攻的作用下通过过渡态 TS-E-CO-D' (23.5 kcal/mol) 得到中间体 E, 随后通过

图17 中间体2对亚胺加成及中间体3水解反应速率比较^[4]

还原消除 TS-RE-EF-D (23.4 kcal/mol) 得到最终产物. 通过发生各个基元反应所需要的能量进行对比, 再次证明了脱羰基是该反应的决速步骤. 同时, 计算数据还表明, 从中间体 D 进行脱羰基需要的能量比中间体 C 低, 从而解释了反应中的化学选择性.

7 结论与展望

反应机理研究对于深入探究化学问题的本质和进行相关课题的研究有重要的指导作用. 本文以过

图18 DFT 计算对酮和羧酸片段重组反应机理的研究(网络版彩图)^[15]

去几年本研究组通过过渡金属 Rh 催化进行的惰性键转换为素材, 展示了各种重要的物理有机手段, 如同位素实验、竞争反应、活性中间体合成、动力学实验

及计算化学在反应机理研究方面的应用, 旨在为研究者在 Rh 催化的惰性键转换^[21~25]研究机理方面提供一定的借鉴.

参考文献

- 1 Smith MB. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 7th Ed. New York: Wiley, 2013
- 2 Shi ZJ. *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014
- 3 Li Y, Li BJ, Wang WH, Huang WP, Zhang XS, Chen K, Shi ZJ. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 2115–2119
- 4 Li Y, Zhang XS, Li H, Wang WH, Chen K, Li BJ, Shi ZJ. *Chem Sci*, 2012, 3: 1634–1639
- 5 Li Y, Zhang XS, Chen K, He KH, Pan F, Li BJ, Shi ZJ. *Org Lett*, 2012, 14: 636–639
- 6 Li Y, Zhang XS, Zhu QL, Shi ZJ. *Org Lett*, 2012, 14: 4498–4501
- 7 Zhang XS, Zhu QL, Luo FX, Chen GH, Wang X, Shi ZJ. *Eur J Org Chem*, 2013: 6530–6534
- 8 Li BJ, Wang HY, Zhu QL, Shi ZJ. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3948–3952
- 9 Zhang XS, Chen K, Shi ZJ. *Chem Sci*, 2014, 5: 2146–2159
- 10 Pan F, Lei ZQ, Wang H, Li H, Sun J, Shi ZJ. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 2063–2067
- 11 Li H, Li Y, Zhang XS, Chen K, Wang X, Shi ZJ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 15244–15247
- 12 Chen K, Li H, Li Y, Zhang XS, Lei ZQ, Shi ZJ. *Chem Sci*, 2012, 3: 1645–1649
- 13 Chen K, Li H, Lei ZQ, Li Y, Ye WH, Zhang LS, Sun J, Shi ZJ. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 9851–9855
- 14 Zhang XS, Li Y, Li H, Chen K, Lei ZQ, Shi ZJ. *Chem Eur J*, 2012, 18: 16214–16225
- 15 Lei ZQ, Li H, Li Y, Zhang XS, Chen K, Wang X, Sun J, Shi ZJ. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2690–2694
- 16 Lei ZQ, Pan F, Li H, Li Y, Zhang XS, Chen K, Wang X, Li YX, Sun J, Shi ZJ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 5012–5020
- 17 Anslyn EV, Dougherty DA. *Modern Physical Organic Chemistry*. California: University Science Books, 2006. 435–437
- 18 Singleton DA, Thomas AA. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 9357–9358
- 19 Frantz DE, Singleton DA, Snyder JP. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 3383–3384
- 20 Parr RG, Yang W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. New York: Oxford University Press, 1989
- 21 Ueura K, Satoh T, Miura M. *J Org Chem*, 2007, 72: 5362–5367
- 22 Satoh T, Miura M. *Chem Eur J*, 2010, 16: 11212–11222
- 23 Song G, Wang F, Li X. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 3651–3678
- 24 Kuhl N, Schröder, N, Glorius F. *Adv Synth Catal*, 2014, 356: 1443–1460
- 25 Song GY, Li XW. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1007–1020

Rhodium-catalyzed inert chemical bonds transformation and related mechanism investigation

Yang Li^{1*}, Zhang-Jie Shi^{2,3*}

¹ Center for Organic Chemistry, Frontier Institute of Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710054, China

² Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education; Beijing National Laboratory of Molecular Sciences; College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

³ State Key Laboratory of Organometallic Chemistry; Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

*Corresponding authors (email: liyang79@mail.xjtu.edu.cn; zshi@pku.edu.cn)

Abstract: In the very recent years, we made some progress on Rh-catalyzed inert chemical bonds transformation. We start our research from Rh(III)-catalyzed C–H additions to imines, aldehydes, ketones, esters and amides. After a systematic mechanism investigation, we found the key intermediate Rh(III) complex is very important. Then the research was extended to Rh(I)-catalyzed couplings between C–H bonds and carboxylic acids via CO release, Rh(III)-catalyzed alkenylation, arylation, reductive cleavage and group transition by C–C cleavage via β -C elimination, Rh(I)-catalyzed decarbonylation and recombination between ketones and carboxylic acids by C–C cleavage via oxidative addition. Using these examples, we present the application of kinetic isotope effects, competitive experiments, key intermediate synthesis, kinetic characterization, computational studies on mechanism investigation.

Keywords: kinetic isotope effects, competitive experiments, kinetic characterization, key intermediate synthesis, computational studies, Rh-catalyzed, inert bonds transformation

doi: 10.1360/N032015-00224